

Aus der Frauenklinik
der Justus Liebig-Universität
Gießen
Direktor: Professor Dr. R. Kepp

Die postovulatorische Eileitersekretion beim Kaninchen unter dem Einfluß eines Östrogen- Gestagen-Gemisches

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Justus Liebig-Universität in Gießen

vorgelegt von
Neithard Grund
aus Trohe

Gießen 1970

Aus der Frauenklinik
der Justus Liebig-Universität
Gießen
Direktor: Professor Dr. R. Kepp

Die postovulatorische Eileitersekretion beim Kaninchen unter dem Einfluß eines Östrogen- Gestagen-Gemisches

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Justus Liebig-Universität in Gießen

vorgelegt von
Neithard Grund
aus Trohe

Gießen 1970



Dekan: Prof. Dr. Habermann

Referent: Priv. Doz. Dr. Koester

Korreferent: Prof. Dr. Kracht

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	4
1. Das Tubensekret	4
a) Das Tubensekret und seine hormonelle Steuerung	4
b) Die Sekretionsaktivitäten der verschiedenen Tubenabschnitte und ihre hormonelle Beeinflussbarkeit	6
2. Der Eitransport	9
a) Die Zeitdauer des Eitransportes ..	9
b) Der utero-tubare Übergang und sein Einfluss auf den Eitransport	11
c) Die hormonelle Steuerung des Eitransportes	12
II. Fragestellung	15
III. Methodik	19
1. Das Versuchstier	19
2. Die Versuchsdurchführung	19
3. Nachweis der sekretorischen Aktivität des Tubenepithels	23
a) Die direkte Radioaktivitätsmessung.	23
b) Fehlerquellen, die durch die physikalischen Eigenschaften des Radioisotops ^{35}S bedingt sind	24
c) Die Messanordnung und Fehlerquellen, die durch sie bedingt sind	26
d) Die Messzeit	27
4. Die Autoradiographie	27
a) Die Herstellung der Autoradiogramme	28
b) Die Entstehung der Autoradiogramme.	28

	<u>Seite</u>
5. Die Bestimmung des Tubensekretes durch histochemische Methoden	29
IV. Eigene Untersuchungen.	31
1. Die Bezeichnung der Messergebnisse ...	31
2. Die statistische Auswertung der Ergebnisse	33
3. Die Tubensekretion am 1. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiolgabe ..	34
4. Die Tubensekretion am 3. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiolgabe ..	41
5. Die Tubensekretion am 1. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiol- und Norgestrelgabe	47
6. Die Tubensekretion am 3. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiol- und Norgestrelgabe	55
V. Besprechung der Ergebnisse	63
1. Die Tubensekretion während der Eipassage	63
a) Die Tubensekretion bei ovariektomierten und mit einem Östrogen behandelten Tieren	63
b) Die Tubensekretion bei ovariektomierten und mit einem Östrogen-Gestagen-Gemisch behandelten Tieren..	66
2. Die Bedeutung des Tubensekretes für die Eipassage	70
VI. Zusammenfassung	75
VII. Literaturverzeichnis .	77
VIII. Lebenslauf	84

I. E i n l e i t u n g

Der Eileiter besitzt als Ort der Befruchtung und des Aufenthaltes der Eizelle während der ersten drei bis vier Tage der Schwangerschaft Funktionen, die aufgrund hormoneller Steuerung und ihrer Störbarkeit die Fragen nach Ursachen der Sterilität und Möglichkeiten des willkürlichen Eingriffs aufwerfen.

1. Das Tubensekret

Der Eileiter hat die Aufgabe, die männlichen Keimzellen in Richtung auf das Ovar und gleichzeitig die Eizelle, die nicht die Fähigkeit der aktiven Eigenbewegung besitzt, in umgekehrter Richtung vom Ovar zum Uterus zu befördern.

Ältere Autoren diskutierten hauptsächlich den Einfluss der Flimmerung der Tubenschleimhaut und der Peristaltik der Tubenmuskulatur zur Erklärung des Eitransportes. Neuere Untersuchungen konnten die Peristaltik als Transportmittel weitgehend ausschließen, fanden aber im hormonell geregelten Sekretstrom ein wichtiges, den Transport beeinflussendes Kriterium.

a) Das Tubensekret und seine hormonelle Steuerung

Zyklische Veränderungen des Tubenepithels waren durch NOVAK und EVERETT (1928), CORNER (1932) und FREDRICSSON (1959) nachgewiesen worden. BISHOP (1956) zeigte, daß auch die Sekretmenge zyklischen Schwankungen unterliegt. Er fand, daß die Sekretmenge zur Zeit des Follikelsprunges beim Kaninchen gesteigert wird, während beim nichtbrünstigen Tier nur wenig Sekret nachzuweisen ist.

Während des Östrus wurden Sekretmengen von 0,79 ml pro Tag und ein Sekretdruck von 46,0 cm H₂O gemessen. Im Laufe der Schwangerschaft sanken Sekretmenge und -druck ab, um in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft Werte von 0,28 ml für die tägliche Sekretmenge und 9,6 cm H₂O für den Sekretdruck zu ergeben. MASTROIANNI und WALLACH (1961) fanden mit Hilfe einer anderen Untersuchungsvorrichtung Sekretmengen von durchschnittlich 1,57 ml pro Tag im Östrus. Diese Menge nahm während der ersten drei Tage nach der Kopulation, also während der Zeit der Eipassage durch die Tube, um ungefähr 50 % ab. Bei nichtschwangeren Tieren blieb der Abfall der Sekretmenge während dieser drei Untersuchungstage aus. SEMAKOV (1965) untersuchte die Sekretmenge von kastrierten und normalen Kaninchen und fand eine Abnahme der Sekretionsrate bei kastrierten Tieren von ungefähr 46 %.

Die zyklischen Veränderungen im Tubenepithel und die Änderungen der Sekretionsrate ließen vermuten, daß die sekretorische Aktivität der Tubenschleimhaut unter dem Einfluss und der Kontrolle der weiblichen Sexualhormone steht.

Die Sekretmenge von 0,14 ml pro Tag und der Sekretionsdruck von 11,8 cm H₂O bei kastrierten Kaninchen konnten durch eine dreitägige Gabe von 5 μ g Östradiolbenzoat auf eine Menge und einen Druck gebracht werden, die den Werten vor der Kastration entsprachen, nämlich 0,8 ml pro Tag und 42,1 cm H₂O (BISHOP 1956). Dieser Effekt ist durch die Zunahme der Sekretzellhöhe in der Tubenschleimhaut und eine höhere sekretorische Aktivität bedingt. MASTROIANNI, BEER, SHAH und CLEWE (1961) kastrierten Kaninchen und stellten fest,

daß die Sekretionsrate sich auf ein Drittel der Flüssigkeitsrate, die vor der Ovariectomie bestand, einstellte. Die Autoren schlossen daraus, daß zwei Drittel der Tubenflüssigkeit durch eine hormonabhängige Sekretion und der Rest womöglich durch Transudation entstehen könnte. Durch Gaben von 0,5 γ Östradiol ließ sich die Sekretproduktion wieder steigern. Durch Progesteron war bei kastrierten Kaninchen eine weitere Senkung der Sekretion nicht mehr möglich. Es gelang dies nur, wenn das kastrierte Tier zuvor mit Östrogenen behandelt und die Sekretion dadurch angeregt worden war.

Damit war die hormonelle Steuerung der Eileitersekretion bewiesen. Östrogene steigern die Sekretion und Progesteron senkt sie. Zu gleichen Ergebnissen kam auch SEMAKOV (1965) in seinen Versuchen. Auch RESTALL (1966) zeigte am Schaf, daß nach Ovariectomie durch Östradiolbenzoat ein ähnlich zyklischer Verlauf der Sekretion wie beim normalen Tier nachgeahmt werden kann. Progesteron allein änderte die Sekretionsrate am ovariectomierten Schaf nicht.

b) Die Sekretionsaktivitäten der verschiedenen Tubenabschnitte und ihre hormonelle Beeinflussbarkeit

BISHOP (1956), CLEWE und MASTROIANNI (1960) sowie MASTROIANNI und WALLACH (1961) hatten die Absolutwerte der Sekretmengen bestimmt. Die morphologischen Änderungen des Tubenepithels während des Zyklus ließen die Frage interessant erscheinen, ob sich Änderungen auch in den Sekretionsleistungen der einzelnen Tubenabschnitte fanden, da die Sekretzellen unterschiedlich in ihnen verteilt sind.

Durch autoradiographische Untersuchungen glaubte FRIZ (1959) festzustellen, daß mit dem Follikelsprung die Ampulle ihre größte Sekretionsaktivität hat. Mit fortschreitender Zeit der Eipassage sollte sich der Aktivitätsgipfel zum Isthmus verlagern, so daß am Ende der Eipassage dort die höchste Aktivität zu finden wäre. Die Ampulle sollte zu dieser Zeit schon in ihrer Sekretionsleistung nachgelassen haben.

KOESTER (1966) widerlegte in seinen Untersuchungen den wellenförmigen Ablauf der Sekretion während der Zeit der Eipassage. Durch Messung des mit Hilfe des Schwefelisotops ^{35}S markierten Tubensekrets war es möglich, die Sekretionsaktivitäten in den einzelnen Tubenabschnitten festzustellen. Dabei wurde der prozentuale Anteil der Segmentaktivitäten an der Gesamtaktivität der Tube berechnet.

Es zeigte sich, daß am 1. Tag der Gravidität die ampulläre Aktivität weit unter der mittleren Tubenaktivität lag. Die höchste Aktivität lag zu dieser Zeit im isthmischen Anteil der Tube. Am 3. Tag nach der Ovulation war der Anteil der Sekretion im Isthmus immer noch höher, doch die Segmentaktivitäten hatten sich aneinander angeglichen. Die isthmische und die ampulläre Aktivität hatten sich der mittleren Tubenaktivität genähert. Diese Befunde sprachen gegen den wellenförmigen Ablauf der Sekretion während der Eipassage. Sie wurden durch Autoradiographie und histochemische Untersuchungen bestätigt.

Während der Follikelreife und bis 1 1/2 Jahre nach Kastration sowie bei Kaninchen, die nicht gedeckt waren,

war die ampulläre Aktivität stets geringer als die isthmische Aktivität, die immer über der mittleren Tubenaktivität lag (KOESTER 1966).

LEGERLOTZ (1967) leitete aus Radioaktivitätsmessungen nach Einlagerung von ^{35}S in das Tubensekret einen wellenförmigen Verlauf der Sekretion von der Pars ampullaris tubae zum Uterus ab, der sich nach Beendigung der Eiwanderung noch einmal wiederholen sollte. Dem wellenförmigen Ablauf der Sekretionsrate von der Ampulle zum Isthmus sei ein gleichgerichteter Sekretfluss zugeordnet. Dieses Ergebnis ist jedoch mit den Untersuchungen von BLACK und ASDELL (1958) und HAFEZ (1963), die einen Verschluss des utero-tubaren Überganges während dieser Zeit nachgewiesen haben, unvereinbar, da das Sekret in dieser Zeit nur in die Bauchhöhle abfließen kann.

KOESTER (1966) behandelte gedeckte und dann ovariektomierte Kaninchen bis zu drei Tagen nach der Ovariektomie mit täglich 100 μ Östradiol pro kg Körpergewicht. Dabei zeigte sich, daß die Sekretionsaktivitäten des 1. und 3. Tages nahezu völlig gleich waren. Durch Östrogengaben wurde damit der Abfall der isthmischen Aktivität, die bei der normalen Gravidität am 3. Tag zu beobachten ist, verhindert. Mit 10 mg Progesteron pro Tier und Tag behandelte, gedeckte und dann ovariektomierte Kaninchen zeigten in der sekretorischen Leistung der Tubenabschnitte am 1. Tag nach der Kopulation ähnliche Ergebnisse wie die Tiere am 1. Tag nach Östrogenbehandlung. Am 3. Tag näherten sich alle Aktivitäten der mittleren Tubenaktivität. Diese Beobachtungen entsprachen den Untersuchungen von BISHOP (1956) und MASTROIANNI, BEER, SHAH und CLEWE (1961), wonach das Follikelhormon die Tubensekretion fördert und das Gelbkörperhormon sie senkt.

2. Der Eitransport

Die Eizelle wird durch den Zilienschlag der Tubenschleimhaut durch die Tube befördert. BORELL, NILSSON und WESTMAN (1957) bestimmten die Frequenz des uteruswärts gerichteten Zilienschlags. Die Frequenz betrug 1474 ± 110 Schläge pro Minute und nahm nach der Ausbildung des Corpus luteum ständig zu. 48 bis 72 Stunden nach dem Follikelsprung war die Frequenz um 20 % des Ausgangswertes gesteigert und blieb in dieser Stärke bis in die Zeit nach Implantation der Embryonen.

a) Die Zeitdauer des Eitransportes

Das Ei wird in den verschiedenen Abschnitten der beim Menschen und auch beim Kaninchen etwa zwölf cm langen Tube unterschiedlich schnell transportiert. Schon BISCHOFF (1842) fand, daß beim Kaninchen das Ei schon während der ersten zwölf Stunden nach der Ovulation die Ampulle durchwandert hat, die etwa die Hälfte der Länge der Gesamttube ausmacht. HARPER (1961) berichtete über einen noch schnelleren Eitransport durch die Ampulle der Kaninchentube. Um die Ampulle zu durchwandern, brauchte in seinen Versuchen das Ei $3 \frac{1}{2}$ bis 6 Minuten. Es legt dabei den Weg mit einer Geschwindigkeit von etwa 1,5 cm pro Minute zurück. In neueren Untersuchungen von HARPER (1965) wird aufgezeigt, daß mit zunehmender Zeit nach der Ovulation die Geschwindigkeit des Eitransportes durch die Ampulle abnimmt. Dieser verzögernde Effekt könnte nach HARPER (1965) durch Progesteron bewirkt werden. Der schnellen Durchwanderung der Ampulle folgt eine verzögerte Passage des Eis am ampullär-isthmischen Übergang. Nach 40 (HARPER 1964) bis 70 Stunden (GREENWALD 1961) tritt das Ei in den isthmischen Anteil der Tube.

Hier erfolgt die Passage so schnell, daß die Eier in diesem Abschnitt nur selten zu finden sind (GREENWALD 1961). GREENWALD (1963) vermutete einen Verschluss der Tuben am ampullär-isthmischen Übergang, da hier der schnelle Eitransport unterbrochen wird. HARPER (1964) zeigte mit Hilfe von radioaktiv markierten Glaskügelchen in Eigröße, daß bereits nach acht Stunden der Übergang von der Ampulle zum Isthmus erreicht ist, daß aber erst nach 40 Stunden die künstlichen Eier in den Isthmus gelangen.

GREENWALD (1963) untersuchte die Muskelaktivität mit Hilfe von Innendruckmessungen, um eine Erklärung für den verzögerten Transport am Übergang zum Isthmus zu finden. Er konnte jedoch keine Innendruckänderungen in der Ampulle feststellen. Unter Progesteron nahmen die isthmischen Kontraktionen zwar ab, ließen sich aber durch Östrogendosen von 25 μ bis 250 μ Östradiolcyclopentylpropionat wieder auf die alte Stärke bringen. Durch die höhere Dosis wurden aber die Eizellen am ampullär-isthmischen Übergang festgehalten, während die niedrigere Dosis die Eipassage beschleunigte. Da beide Dosen die muskulären Kontraktionen des Isthmus verstärken, konnte GREENWALD (1963) einen Einfluss der Tubenmotilität auf den verzögerten Transport an der Übergangsstelle zwischen Ampulle und Isthmus ausschließen.

Aufgrund seiner Untersuchungen fand KOESTER (1966) eine Erklärung für den Transportstop in der Tubenmitte: Zwischen der Kraft der die Eizelle uteruswärts treibenden Zilien und dem entgegengesetzt fließenden Sekretstrom besteht am ampullär-isthmischen Übergang ein feines Gleichgewicht. Das überwiegend im Isthmus gebildete Sekret tritt hier in die etwa fünfmal weitere Ampulle ein,

wodurch die Geschwindigkeit des Sekretflusses nach dem Prinzip der Kontinuitätsgleichung ($\text{const.} = v_1 \cdot q_1 = v_2 \cdot q_2$) um das etwa Fünffache verlangsamt wird. Durch Östrogene wird der Sekretstrom verstärkt, so daß er die Kraft der Zilien offenbar übertrifft und die Eipassage verzögert wird. Progesteron lässt die Sekretproduktion abnehmen und gleichzeitig die Frequenz des Zilienschlages zunehmen. Hierdurch übertrifft die Kraft des Zilienschlages den schwächer gewordenen Sekretstrom und die Eipassage wird beschleunigt.

b) Der utero-tubare Übergang und sein Einfluss auf den Eitransport

ANDERSEN (1928) vermutete für die Einmündungsstelle der Tube in den Uterus eine regulierende Funktion. Am Kaninchen zeigten BLACK und ASDELL (1958), daß der Verschluss des utero-tubaren Übergangs für die Eipassage überaus wichtig ist. Sie ligierten nach dem Follikelsprung das infundibuläre Ende der Tube. Nach 24 Stunden war der muskelschwache ampulläre Anteil durch die Flüssigkeitsansammlung in der Tube stark erweitert. Die Autoren schlossen daraus, daß die Tubenflüssigkeit gewöhnlich durch das Infundibulum, also in die Bauchhöhle abfließt. Der Abfluss in den Uterus wird durch den Verschluss des utero-tubaren Überganges verhindert. Mit der Öffnung dieses Verschlusses gelangt das Ei in den Uterus. Diese Öffnung tritt 60 bis 72 Stunden nach dem Deckakt auf (BLACK und ASDELL 1959). HAFEZ (1963) zeigte weiterhin, daß sich der utero-tubare Verschluss nur am 3. und 4. Tag der Schwangerschaft und erneut zur Zeit des Partus öffnet. Somit schwimmt das befruchtete Ei nur am 3. und 4. Tag mit dem Flüssigkeitsstrom, während es während der ersten drei Tage gegen ihn transportiert wird.

HARPER, BENNET, BOURSNEILL und ROWSON (1960), HAFEZ (1963) und HARPER (1964) halten eine sich stetig ändernde Östrogen-Progesteron-Relation für das richtige Funktionieren des utero-tubaren Verschlusses nötig. Die Größenordnung dieser Relation ist noch nicht genau bekannt.

c) Die hormonelle Steuerung des Eitransportes

Die Geschwindigkeit des Eitransportes ist vom sich während der frühen Schwangerschaft wandelnden Gleichgewicht der weiblichen Sexualhormone abhängig. Es kann durch Ovariectomie und Änderung des Hormonspiegels von außen gestört werden. CORNER (1928) beschrieb, daß die Ovariectomie nach der Ovulation nur einen geringfügigen Einfluss auf den Eitransport hat, wenn etwas Corpus-luteum-Gewebe funktionstüchtig erhalten blieb. Umgekehrt wurden, wenn das Östrogenproduzierende Gewebe erhalten blieb und das Corpus-luteum-Gewebe entfernt wurde, auch nach fünf bis sieben Tagen nach der Ovulation keine Eier in der Tube oder im Uterus gefunden. Nach NOYES, ADAMS und WALTON (1959) hat eine Ovariectomie einen unregelmäßigen Eitransport zur Folge. Die Eier wurden zu jedem Zeitpunkt des Eitransportes aus der Tube sowohl in den Uterus als auch in die Peritonealhöhle gespült. Östrogengaben stellten bei ovariectomierten Tieren den normalen Eitransport nicht wieder her.

Östrogengaben haben also Einfluss auf den Eitransport. Dieser Einfluss scheint dosisabhängig zu sein. Einige Autoren (BURDICK und PINCUS 1935, PINCUS und KIRSCH 1936, WHITNEY und BURDICK 1938, GREENWALD 1961, 1963) konnten durch Östrogengabe die Eizelle länger als normal, das heißt länger als 60 bis 72 Stunden in der Tube festhalten. Andere Autoren beschrieben mit anderen Östrogendosen einen schnelleren Transport,

so daß das Ei vorzeitig in den Uterus ausgestoßen wurde (ALLEN und CORNER 1929, ALLEN 1932, WHITNEY und ECKDICK 1938, GREENWALD 1959, 1961, 1963, HARTER 1964), NOYSS, ADAMS und WALTON (1959) und GREENWALD (1961) fanden, daß geringe Dosen eines Östrogenpräparates eine beschleunigte Eiassage hervorrufen und daß hohe Dosen das Ei in der Tube festhalten.

Während Östrogene den Ei-transport meist verzögern, kann durch Progesteron (ALLEN 1942) die Eiassage innerhalb der Tube beschleunigt werden, allerdings meist ohne einen verfrühten Eintritt der Eier in den Uterus.

BLACK und ASPHILL (1959) erreichten mit der unphysiologischen Dosis von 50 mg Progesteron pro Tier und Tag nur einen begrenzt beschleunigenden Effekt. GREENWALD (1961) konnte durch eine einmalige Injektion von 25 mg Progesteron 15 Stunden nach der Kopulation nur eine geringe beschleunigende Wirkung erzielen. BLACK und ASPHILL (1959) nahmen an, daß Progesteroninjektionen den Ei-transport beschleunigen, wenn der Effekt den des endogenen Östrogens überspielt. CHANG (1966) zeigte, daß nach oraler Östrogenabgabe der Ei-transport beschleunigt wurde, wenn die endogene Progesteronwirkung überdeckt wird. Durch Progesteronabgabe konnte die Eiassage beschleunigt werden, wenn es vor der Ovulation verabreicht wurde.

Die unterschiedlichen und sich zum Teil widersprechenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, daß die weiblichen Sexualhormone zwar einen Einfluss auf den Ei-transport ausüben, daß aber die unterschiedliche Wirkung der Hormone eine Frage der Dosis und des Zeitpunktes der Applikation ist.

Angriffspunkt der weiblichen Sexualhormone am Ei-transport sind vor allem die sekretorischen Leistungen der Sekretzellen und die Aktivität der Zilienzellen.

Eine Kombination von Östrogenen und Progesteron hat je nach der dominierenden Wirkdosis eines dieser Hormone einen beschleunigenden oder verzögernden Effekt (HARPER 1964, 1965, 1966).

II. F r a g e s t e l l u n g

Das Tubensekret wird durch eine aktive Leistung des Tubenepithels produziert (BISHOP 1956). Das Tubenepithel unterliegt zyklischen Veränderungen (NOVAK und EVERETT 1928, FREDRICSSON 1959, CLEWE und MASTROIANNI 1960, MASTROIANNI und WALLACH 1961). Auch die Sekretmenge ändert sich zyklisch in Abhängigkeit von den weiblichen Sexualhormonen (BISHOP 1956, MASTROIANNI, BEER, SHAH und CLEWE 1961, SEMAKOV 1965, RESTALL 1966).

Durch die Kontrolle der sekretorischen Leistung und der Aktivität der Zilien der Tubenschleimhaut (BORELL, NILSSON und WESTMAN 1957) regeln die Sexualhormone den Eitransport. Auch das regelrechte Funktionieren des utero-tubaren Übergangs (BLACK und ASDELL 1959, HAFEZ 1963) und das Verweilen der Eizelle am ampullär-isthmischen Übergang (GREENWALD 1961, 1963, HARPER 1964, KOESTER 1966) werden durch das Follikelhormon und das Gelbkörperhormon gesteuert.

Wegen der zyklischen Veränderungen in der Tubenschleimhaut und der unterschiedlichen Verteilung der Sekretzellen in der Tube war eine Klärung der sekretorischen Leistung der verschiedenen Tubenabschnitte nötig. Ein von FRIZ (1959) angenommener wellenförmiger Sekretionsablauf wurde durch KOESTER (1966) widerlegt. Mit Hilfe des Radioisotops ^{35}S , das nach MORICARD und GOTHIE (1956) durch das Tubenepithel ausgeschieden wird, fand KOESTER (1966) durch Radioaktivitätsmessung während der gesamten Zeit der Eipassage die höchste Sekretionsaktivität immer im isthmischen Bereich der Tube. Am Ende der Eiwanderung sank zwar die hohe isthmische Aktivität ab, doch blieb sie immer über der ampullären

Aktivität, die stets unter der mittleren Gesamtkaktivität der Tube lag.

Eine Senkung der hohen isthmischen Aktivität fand KOESTER (1966) auch bei nach der Kopulation ovariektomierten und mit Progesteron behandelten Kaninchen. Durch Östrogengaben ließ sich bei diesen Tieren die Senkung verhindern.

Aufgrund der unterschiedlichen sekretorischen Leistungen der verschiedenen Tubenabschnitte im Laufe der Eipassage und der verschiedenen Innendurchmesser des Tubenlumens lässt sich der schnelle Transport der Eizelle durch die Ampulle, der Passageblock am ampullär-isthmischen Übergang und die wiederum schnelle Passage durch den Isthmus erklären (KOESTER 1966). Dabei ist das Funktionieren des utero-tubaren Überganges und die hormonelle Steuerung dieses Ventils eine wichtige Voraussetzung. Das Ei wird in der Ampulle, die einen weiten Innendurchmesser hat und damit nach der Kontinuitätsgleichung ($\text{const.} = v_1 \cdot q_1 = v_2 \cdot q_2$) eine geringe Fließgeschwindigkeit des in die Bauchhöhle abfließenden Sekrets hat, allein durch den Schlag der Zilien, die in der Ampulle besonders reichlich vertreten sind und die in Richtung auf den Uterus schlagen, transportiert. Am ampullär-isthmischen Übergang engt sich die Weite des Tubenlumens ein, die Zilienzahl nimmt ab, so daß sich der Stop der Eizelle an dieser Stelle durch ein Gleichgewicht zwischen dem im Isthmus schneller und in entgegengesetzter Richtung fließenden Sekret und dem weniger ausgeprägten Zilienschlag einstellt. Durch die einsetzende Progesteronwirkung am dritten Tag der Schwangerschaft wird einerseits die Aktivität der Zilien gesteigert (BORELL, NILSSON und WESTMAN 1957), andererseits wird die Sekretion im engen Isthmus gesenkt, so daß eine abnehmende Strömung einer

gesteigerten Zilienaktivität entgegensteht. Gleichzeitig muß bei einem bestimmten, noch nicht genau bekannten Östrogen-Progesteron-Verhältnis der bis dahin verschlossene utero-tubare Übergang geöffnet werden, so daß das Ei schnell durch den Isthmus in den Uterus gespült wird. KOESTER (1966) machte darauf aufmerksam, daß auch die Morphologie der Tubenschleimhaut einen schnelleren Transport durch den Isthmus nach Abflachung der unter der Wirkung des Progesterons stehenden Sekretzellen möglich macht. Bei Abflachung der Sekretzellen bleiben die wenigen Zilien im Isthmus nicht länger in der Tiefe zwischen den hohen Sekretzellen versenkt und können erst jetzt ihre Wirkung im Isthmus voll entfalten.

Durch KOESTER (1966) war geklärt worden, welchen Einfluss die weiblichen Sexualhormone auf die Sekretionsaktivitäten der verschiedenen Tubenabschnitte haben. Die veränderliche sekretorische Leistung wurde mit der Eipassage im Sinne einer Beschleunigung und Verzögerung in Zusammenhang gebracht.

Offen blieb die Frage, wie sich kombinierte Östrogen-Gestagengaben auswirken. In den vorliegenden Versuchen sollte geklärt werden:

- a) Welchen Einfluss hat eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Gabe auf die sekretorische Leistung der verschiedenen Tubenabschnitte?
- b) Welchen Einfluss könnte eine kombinierte Östrogen-Gestagen-Gabe somit über die Störung des Gleichgewichtes zwischen Sekretstrom und Zilienaktivität und über die Einflussnahme auf den utero-tubaren Verschluss auf die Eipassage haben?

- c) Ist durch ein Östrogen-Gestagen-Gemisch, das gewöhnlich zur Ovulationshemmung benutzt wird, womöglich auch ein peripherer Mechanismus der Schwangerschaftsverhütung aufgrund des Einflusses dieses Gemisches auf den Eitransport denkbar?

III. M e t h o d i k

1. Das Versuchstier

Da in den ausgeführten Versuchen etwas über die hormonelle Beeinflussung der Tubensekretion in den ersten drei Tagen der Eiwanderung ausgesagt werden sollte, war es notwendig, ein Versuchstier zu wählen, bei dem dieser Zeitpunkt bestimmt werden konnte.

Es bot sich das Kaninchen an, bei dem durch den Deckakt der Follikelsprung provoziert wird, so daß man aus diesem Grunde nicht auf eine indirekte Methode der Feststellung des Zeitpunktes des Follikelsprunges, wie Hormonspiegelbestimmung, Scheidenabstrich und Brunsterscheinungen, angewiesen ist.

Der Follikelsprung erfolgt $9 \frac{3}{4}$ bis $13 \frac{1}{4}$ Stunden, im Mittel zehn Stunden (PARKER 1931) nach der Kopulation.

Es wurden geschlechtsreife weibliche Bastardkaninchen, die noch nicht geworfen hatten, verwandt. Ihr Körpergewicht betrug durchschnittlich 3,6 kg.

2. Die Versuchsdurchführung

Es wurden zwei Gruppen von Kaninchen untersucht. Bei der einen Gruppe handelte es sich um Tiere, die mit ÄthinyLöstradiol behandelt wurden. Die andere Gruppe wurde mit ÄthinyLöstradiol und Norgestrel (DL - 13 - Äthyl - 17α - Äthiny - 17β hydroxy- 4 gonon - 3 on) behandelt.

Die Tiere beider Gruppen wurden zwei Tage vor dem Deckakt mit den jeweiligen Hormonen,

die als Depotpräparate täglich einmal intramuskulär injiziert wurden, vorbehandelt. Außerdem wurden die Hormone während der weiteren Untersuchungstage weiterhin täglich injiziert.

Alle Tiere wurden 15 Stunden nach dem Deckakt ovariektomiert, also nach dem Zeitpunkt des Follikelsprunges, falls dieser durch die Hormongabe nicht überhaupt verhindert wurde.

Die Ovariektomie wurde nach einer intravenösen Injektion von 0,5 gr Thiogenal pro Tier in die Ohrvene durchgeführt. Durch beidseitigen Flankenschnitt wurde das Ovar freigelegt, das meist dicht unter der Bauchdecke lag. Unter Vermeidung mechanischer Irritationen wurde das Ovar abgelöst. Eine Unterbindung mit CATGUT Nr. 0 wurde zur Blutstillung benutzt.

Die Tracersubstanz wurde jeweils sieben Stunden vor dem Abtöten des Tieres durch intravenöse Injektion von radioaktivem Schwefel ^{35}S in Form von anorganischem Sulfat in isotoner Lösung verabreicht. Die Aktivität wurde für die zur Messung bestimmten Tiere mit 0,5 mC pro kg Körpergewicht gewählt. Für die zur Autoradiographie bestimmten Tiere wurde eine Dosis von 2,0 mC pro kg Körpergewicht benutzt.

Die Eileiter wurden durch einen Bauchschnitt gewonnen, nachdem das Tier durch eine intravenöse Thiogenalinjektion von 1 gr pro Tier getötet worden und nach der herkömmlichen Methode entblutet worden war.

Die so gewonnenen Tuben wurden sorgfältig vom umgebenden Gewebe durch Präparation befreit und in fünf gleichlange Stücke zerteilt. Das ovarnahe ampulläre Stück erhielt die Segmentnummer 1. Die folgenden Stücke wurden durchnummeriert.

Der uterusnahe Isthmusanteil erhielt die Segmentnummer 5. Das Fimbirienende wurde dabei vorher entfernt, da hier oft durch die erfolgte Ovariectomie kleinste Blutungen stattgefunden hatten, die die Messergebnisse hätten beeinflussen können.

Zur Behandlung der Versuchstiere wurde das Östrogen Äthinylöstradiol und das Östrogen-Gestagen-Gemisch Äthinylöstradiol und Norgestrel verwandt.

Die mit Äthinylöstradiol behandelten Tiere erhielten zwei Tage vor der Kopulation täglich 5 μ Äthinylöstradiol pro Tier durch intramuskuläre Injektion. Die Ovariectomie erfolgte 15 Stunden nach dem Deckakt.

Die 1. Gruppe von 10 Eileitern (fünf Tiere) wurde 24 Stunden nach der Kopulation untersucht, nachdem vorher weitere 5 μ Äthinylöstradiol pro Tier und sieben Stunden vorher die Tracersubstanz injiziert wurden.

Die 2. Gruppe von 10 Eileitern (fünf Tiere) wurde 72 Stunden nach der Ovariectomie untersucht, nachdem vier weitere Injektionen von jeweils 5 μ Äthinylöstradiol pro Tier und sieben Stunden vor der Untersuchung die Tracersubstanz verabfolgt wurden.

Die 3. und 4. Gruppe von jeweils 21 Eileitern (jeweils elf Tiere; die Zahl von 21 Eileitern ergab sich, weil in der 3. und 4. Gruppe jeweils ein Eileiter wegen Blutungen in die Tube nicht in die Versuchsreihe aufgenommen werden konnte) wurden mit einem Gemisch von 50 μ Norgestrel pro Tier und 5 μ Äthinylöstradiol pro Tier vorbehandelt, zum gleichen Zeitpunkt ovariectomiert und untersucht wie die Tiere der Gruppe 1 bzw. 2.

Die Hormone wurden in jeweils 0,1 ml Sesamöl verabfolgt.

Die gewonnenen Tubenstücke der vier Gruppen wurden sofort gewogen. Dann wurden die Stücke bei 110° Celsius 1/2 Stunde getrocknet und erneut gewogen, verascht und die Radioaktivität der veraschten Proben gemessen.

Von der 1. und 2. Gruppe wurden außerdem je zwei Eileiter (je ein Tier), von der 3. Gruppe fünf Eileiter (drei Tiere) und von der 4. Gruppe vier Eileiter (zwei Tiere) für die Autoradiographie und die histochemischen Untersuchungen verwandt. Für diese Untersuchungen wurden die frisch gewonnenen Tubenabschnitte in Formalinlösung fixiert und in der herkömmlichen Weise in Paraffin eingebettet.

Ver- such Nr.	Anzahl Tuben (Tiere)	Ver- suchs- zeit	Ovari- ekto- mie	Be- hand- lung	Radio- akt.- messg.	Auto- radio- graphie	PAS Alcian
1a	10 (5)	1.Tag	+	Östra- diol	+		
b	2 (1)	1.Tag	+	Östra- diol		+	+
2a	10 (5)	3.Tag	+	Östra- diol	+		
b	2 (1)	3.Tag	+	Östra- diol		+	+
3a	21(11)	1.Tag	+	Östra- diol Norge- strel	+		
b	5(3)	1.Tag	+	Östra- diol Norge- strel		+	+
4a	21(11)	3.Tag	+	Östra- diol Norge- strel	+		
b	4(2)	3.Tag	+	Östra- diol Norge- strel		+	+

39 = Gesamtzahl der Tiere

75 = Gesamtzahl der Tuben

Tabelle I. Übersicht der Versuchsgruppen und der durchgeführten Maßnahmen

3. Nachweis der sekretorischen Aktivität des Tuben- epithels

Das Eileitersekret besteht aus sauren, neutralen und schwefelhaltigen Mukopolysacchariden (MORICARD und GOTHIE 1957, ZACHARIAE 1958).

Durch den Einbau des Schwefelisotops ^{35}S , das in den vorliegenden Versuchen als anorganisches $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ gegeben wurde, in die Stoffwechselprodukte des lebenden Organismus, läßt sich einerseits durch den Nachweis der Stärke der Radioaktivität der Ort des Einbaues und andererseits auch die Intensität des Stoffwechsels nachweisen.

Inkorporiertes ^{35}S wird zu 90 % innerhalb von zwei Tagen im Stuhl und Urin ausgeschieden (EVERETT und SIMMONS 1952). Der im Körper verbleibende Anteil wird fast ausschließlich in die Sulfomukopolysaccharide eingebaut (CURRAN und KENNEDY 1955, ASBOE -HANSEN und LEVI 1959, CURRAN 1964). Praktisch kein als Sulfat verabreichter Schwefel wird in die Proteine eingebaut (CURRAN und KENNEDY 1955).

Durch den Nachweis des radioaktiven $^{35}\text{SO}_4^{--}$ läßt sich also nicht nur wie durch histochemische Färbemethoden das Vorhandensein von Mukopolysacchariden in der Zelle, sondern schon die Syntheseleistung der Zelle darstellen.

Der Nachweis des Isotops kann durch Radioaktivitätsmessung und durch Autoradiographie erfolgen. Beide Methoden wurden bei den vorliegenden Versuchen verwandt.

a) Die direkte Radioaktivitätsmessung

^{35}S ist ein energiereicher Betastrahler mit der Maxi-

malenergie von 0,167 MeV. Seine Halbwertszeit beträgt 87 Tage (HERRMANN 1961). In den vorliegenden Versuchen wurde er als $\text{Na}_2^{35}\text{SO}_4$ verwandt.

Durch das inkorporierte ^{35}S ist es möglich, die sekretorische Leistung des Tubenepithels dadurch zu messen, daß man die Aktivitäten der einzelnen Tubenabschnitte bestimmt.

Damit der durch den natürlichen Zerfall bedingte Aktivitätsabfall und die durch die Behandlung der Tuben verlorengelassene Aktivität unberücksichtigt bleiben konnte, wurden keine Absolutwerte bei der Aktivitätsbestimmung gewählt, sondern eine relative Wertung ausgeführt.

Da es sich aber bei ^{35}S um einen weichen Betastrahler handelt, muß, auch unter der Voraussetzung der relativen Messung, darauf geachtet werden, daß Fehlerquellen, die durch die physikalischen Eigenschaften dieser Tracersubstanz bedingt sind, ausgeschlossen werden.

Auch Fehler, die durch die Messanordnung bedingt sind, müssen so gering gehalten werden, daß sie statistisch nicht zu berücksichtigen sind.

b) Fehlerquellen, die durch die physikalischen Eigenschaften des Radioisotops ^{35}S bedingt sind

Zu den wichtigsten auszuschließenden Fehlerquellen, die durch die physikalischen Eigenschaften der Tracersubstanz bedingt sind, gehört die Selbstabsorption.

^{35}S besitzt eine Strahlenenergie von maximal 0,167 MeV. Diese Energie reicht aus, Stoffe von nur geringer Schichtdicke zu durchdringen.

Sind Präparate zu dick, so werden Aktivitäten, die von tieferen Schichten des Präparates stammen, schon in den höherliegenden Schichten absorbiert, so daß eine geringere Aktivität resultiert als tatsächlich vorhanden ist.

Für ^{35}S sind durch HERRMANN (1961) Werte für Präparate angegeben, für die eine direkte Messung der Radioaktivität noch sinnvoll ist. Für feste Präparate werden Gewichtswerte von 100 mg bis 1 gr angegeben, für Lösungen Mengen von 10 bis 20 ml.

Bei den in den vorliegenden Versuchen ermittelten Gewichten konnte eine direkte Messung durchgeführt werden, da die Gewichte alle unter der von HERRMANN (1961) angegebenen Gewichtsgrenze lagen. Um die geringe Selbstabsorption noch zu verkleinern, waren verschiedene Methoden möglich. KOESTER (1966) gab an, daß unter den Methoden der Pseudoveraschung, der Homogenisierung, der Trocknung, der trockenen und nassen Veraschung zur Ausschließung dieser Fehlerquellen besonders die trockene Veraschung geeignet ist.

Die dabei sich verflüchtigenden Anteile von ^{35}S waren bei der relativen Messung unerheblich, da sie für alle Gewebeproben relativ gleich angesetzt werden konnten.

Die Veraschung wurde in einem elektrischen Ofen der Firma W.C. HERAEUS, Hanau, Typ MR 170 bei 590°C und einer Dauer von neun Stunden vorgenommen.

Bei jeder Veraschung wurde in den Ofen ein Leerschälchen eingebracht, dessen Aktivität ebenfalls immer bestimmt wurde. In keinem Fall überstieg die Aktivität dieses Schälchens den Nulleffekt.

c) Die Messanordnung und Fehlerquellen, die durch sie bedingt sind

Da die Versuchsbedingungen für alle Messproben immer gleich waren, ist ein geringer Verlust an Tracersubstanz, der bei allen Proben relativ gleich groß anzusetzen war, für die Messung unerheblich.

Ein Verlust kann durch Reaktion mit dem Tiegelmaterial bei der Veraschung der Proben entstehen. HERRMANN (1961) hält aber den Umfang dieses Verlustes für die einzelnen Elemente und die verschiedenen Tiegelarten als noch ungeklärt. Er macht darauf aufmerksam, daß viel eher der verschieden große Verlust an Tracersubstanz durch verschiedene Versuchsbedingungen zu berücksichtigen ist.

KOESTER (1966) zeigte, daß bei einem Vergleich der Relationen zwischen dem Nulleffekt und der Aktivität der mittlere statistische Fehler bei Messungen in Aluminiumschälchen viel günstiger war als bei Aktivitätsmessungen nach Veraschung in Rosenthal-Porzellanschälchen.

Es wurden bei den vorliegenden Versuchen eloxierte Aluminiumschälchen der Firma FRIESEKE & HOEPFNER benutzt mit einem Durchmesser von 30 mm und einer Höhe von 3 mm.

Die radioaktiven Proben wurden mit einem Methan-Durchflußzähler der Firma SIEMENS-HALSKE mit einem Durchmesser von 6,5 cm gemessen. Die Betriebsspannung betrug 4 200 V. Die Impulsverstärkung war etwa 800-fach. Der Gasdurchfluß betrug 3 cm^3 pro Minute. Die Bleiabschirmung war 3 cm dick.

Die Proben wurden vollautomatisch in einem Probenwechsler der Firma SIEMENS-HALSKE gezählt und automatisch durch einen Drucker der Firma KIENZLE registriert.

d) Die Messzeit

Da die radioaktive Strahlung nicht immer gleichmäßig abläuft, sondern Schwankungen unterliegt (SCHMEISER 1961), muß die Messzeit so groß gewählt werden, daß der mittlere Messfehler, der durch diese Schwankungen entsteht, klein bleibt. Wird die Messzeit zu groß gewählt, so wird der Nulleffekt zu groß. Nach orientierenden Messungen, um die jeweils stärkste und schwächste Probe zu ermitteln, konnte durch Impulsvorwahl und Zeitvorwahl eine obere Grenze für entstehende Zählfehler festgesetzt werden.

4. Die Autoradiographie

Neben der direkten Messung der Radioaktivität eines Gewebsstückes sollte der Ort und damit die Verteilung der radioaktiven Substanz innerhalb des Gewebsstückes dargestellt werden. Autoradiographische Darstellungen erlauben eine Klärung dieser Fragestellung.

Da ^{35}S eine Halbwertszeit von 87 Tagen hat, ist es möglich, ausreichend lange Expositionszeiten zu wählen. ^{35}S ist auch deshalb besonders für autoradiographische Untersuchungen geeignet, da die Maximalenergie der freiwerdenden Elektronen so gering ist, daß der Film, in Abhängigkeit von der Expositionszeit, nur über dem ^{35}S enthaltenden Gewebematerial geschwärzt wird. Damit kann der Ort des Stoffwechsels von Sulfomukopolysacchariden durch Autoradiogramme genau dargestellt werden.

a) Die Herstellung der Autoradiogramme

Es wurde nach der Stripping Methode nach PELC (1947) verfahren. 5 μ dicke histologische Schnitte wurden entparaffiniert, getrocknet und in der Dunkelkammer mit Filmstückchen des KODAK-Autoradiographiefilms AR 10 entsprechender Größe bezogen. Die Filmstücke werden auf einem 4⁰ Celsius warmen Wasserbad zum Schwimmen gebracht und mit dem Objektträger, auf dem der histologische Schnitt aufgebracht ist, so unterfahren, daß die empfindliche Schicht auf dem Schnitt zu liegen kommt.

Die Präparate werden nach dem Aufziehen des Films bei Dunkelheit getrocknet. Während der Expositionszeit des Films werden die Präparate lichtgeschützt bei Kühlschranktemperatur aufgehoben.

b) Die Entstehung der Autoradiogramme

Die nach allen Seiten austretenden β -Teilchen der aktiven Tracersubstanz treffen die in der Fotoschicht enthaltenen Silberbromidkristalle und ionisieren diese. Aus diesen ionisierten Keimen bildet sich während des Entwicklungsvorganges elementares Silber, das fadenförmig aus diesen Keimen wächst. Dieses elementare Silber ist lichtmikroskopisch als Schwärzung erkennbar. Nicht reduziertes Silberbromid wird löslich und im Fixierbad entfernt.

Ist die Intensität der Tracersubstanz oder die entstehende Schwärzung durch eine zu lange Expositionszeit zu groß, können sich die einzelnen Schwärzungsbereich überlagern, so daß eine Differenzierung nicht mehr möglich ist.

Die richtige Expositionszeit muß empirisch ermittelt werden. Die in der Literatur angegebenen Beziehungen zwischen den Werten der direkten Messung der Aktivitäten und der erforderlichen Expositionszeit (NIKLAS, OEHLERT und ROESCH 1965, HARBERS 1961) konnten wegen der geringen Aktivitäten nicht benutzt werden. Die Schnitte wurden daher vier, fünf und sechs Wochen exponiert. Die Präparate, die fünf Wochen belichtet wurden, waren optimal auszuwerten.

Leerschnitte zeigten, daß bei dieser Expositionszeit keine Schleierbildung und keine direkte Beeinflussung des Films durch das Gewebe, die als Schwärzung durch Strahlen fälschlich gedeutet werden könnten, auftraten.

5. Die Bestimmung des Tubensekretes durch histochemische Methoden

Da das Tubensekret hauptsächlich aus Mukopolysacchariden besteht, wurden zwei histochemische Färbemethoden gewählt, die diese besonders gut zur Darstellung bringen:

- a. PAS-ALCIAN (MOWRY 1963)
- b. Alcian-Blau-Färbung (STEEDMANN 1950)

Beide Methoden sind geeignet, sowohl die sauren als auch andere Mukopolysaccharide anzufärben.

Da in der Schwarz-weiß-Darstellung der histochemischen Schnitte zwischen den beiden Färbemethoden kein wesentlicher Unterschied zu erkennen ist, wurden in den Ergebnissen nur die Bilder der Schnitte, die mit Alcianblau gefärbt wurden, angeführt.

Es wurden Schnitte derselben Paraffinblöckchen benutzt,

von denen die Autoradiogramme angefertigt wurden. So liegen histochemische Schnitte und autoradiographische Präparate nur wenige Schnitte auseinander. Die Fixierung der zu färbenden Schnitte erfolgte in 4 % igem Formalin.

IV. Eigene Untersuchungen

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden für jede Versuchsgruppe die Intensitäten der Aktivitäten in Messkurven aufgezeichnet. Die Mittelwerte dieser Aktivitäten wurden besonders hervorgehoben. Durch Autoradiogramme erfolgte dann die Darstellung der Lokalisation der Radioaktivität. Durch histochemische Färbungen der Mukopolysaccharide wurden die Ergebnisse noch ergänzt.

1. Die Bezeichnung der Messergebnisse

In den Versuchen sollten die Messergebnisse, die als Parameter für die sekretorische Aktivität der einzelnen Tubenabschnitte dienten, untereinander verglichen werden. Da die Absolutbeträge in Impulsen pro Minute zu unterschiedlich groß waren, um einen Vergleich der Aktivitäten, die sich aus der direkten Messung ergaben, zu ermöglichen, wurden die relativen Aktivitätswerte, die "relative Segmentaktivitäten" genannt werden, bestimmt. Für jede Tube wurde dabei aus dem Gesamtgewicht und der Gesamtimpulszahl die mittlere Aktivität pro Minute und Gramm Tubengewicht berechnet. Für jeden Tubenabschnitt wurde dieselbe Methode durchgeführt. Die für die Gesamttube berechnete mittlere Aktivität wurde gleich 100 gesetzt. Die mittleren Aktivitäten der einzelnen Tubenabschnitte wurden zu diesem gleich 100 gesetzten Wert in Beziehung gebracht, so daß der berechnete Wert für die Einzelabschnitte ein Prozentsatz der mittleren Aktivität der Gesamttube ist. Dieser Prozentsatz wird in den Ergebnissen "relative Segmentaktivität" bezeichnet.

Die relativen Aktivitäten wurden für jede Tube in

einer Messkurve dargestellt. Aus den Werten für die einzelnen Tubenabschnitte einer Versuchsgruppe wurde eine Mittelwertskurve gezeichnet. Es ist festzuhalten, daß ein Punkt auf dieser Messkurve nichts über die Absolutmenge des Sekrets aussagt, sondern nur den relativen Anteil dieses Abschnittes an der sekretorischen Gesamtmenge bedeutet.

Die Gewichte wurden einmal als Feuchtgewicht, das heißt als Gewichte der frisch gewonnenen Tuben bestimmt. Nach Trocknung bei 110⁰ Celsius für 1/2 Stunde wurden die Trockengewichte ermittelt (Tabellen III, V, VII, IX). Bei der statistischen Berechnung ergab sich, daß bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 kein statistischer gesicherter Unterschied zwischen den relativen Aktivitäten berechnet mit den Trockengewichten und mit den Feuchtgewichten besteht (Tabelle II).

In den folgenden Kurven und Tabellen beziehen sich Gewichtsangaben immer auf das Trockengewicht.

	Segment	1.	2.	3.	4.	5.
1. Tag n. Ovariectomie u. Östrogengabe	2 $\propto$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
3. Tag n. Ovariectomie und Östrogengabe	2 $\propto$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
1. Tag n. Ovariectomie und Östrogen-Gestagen-Gabe	2 $\propto$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
3. Tag n. Ovariectomie und Östrogen-Gestagen-Gabe	2 $\propto$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle II. Irrtumswahrscheinlichkeit (2 $\propto$), mit der sich die relative Segmentaktivität einander entsprechender Segmente unterscheidet, wenn sie entweder mit dem Trockengewicht oder dem Feuchtgewicht (Tabelle III, V, VII, IX) bestimmt wurde (n.s. = nicht signifikant)

2. Die statistische Auswertung der Ergebnisse

Um die relativen Segmentaktivitäten, die eine Aussage über eine Normalverteilung nicht zulassen, zu vergleichen, wurden zwei verschiedene parameterfreie Tests angewandt.

Zweiseitige parameterfreie Tests erlauben einen "Größer-oder-Kleiner"-Vergleich, während man bei nicht parameterfreien Tests die Mittelwerte und Streuungen zweier Stichprobengruppen vergleicht.

Um den gesicherten statistischen Unterschied zwischen den Segmentaktivitäten der gleichen Versuchsgruppe zu berechnen, wurde der WILCOXON-Test für korrelierende Stichproben (WILCOXON 1947) ausgeführt. Dabei rangiert man die Paardifferenzen und bestimmt die Rangsummen. Die zulässige Schranke für die errechnete Rangsumme hängt von der Irrtumswahrscheinlichkeit ab und ist für bestimmte Irrtumswahrscheinlichkeiten tabelliert (Documenta GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen).

Es wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5 % und 1 % gewählt. Übersteigt die errechnete Rangsumme die 5 %-Schranke, so ist der Unterschied statistisch schwach gesichert. Übersteigt sie die 1 %-Schranke, so ist der Unterschied stark gesichert. Die überstiegene Schranke ist für jede Versuchsgruppe in einer Tabelle aufgeführt.

Beim Vergleich der relativen Segmentaktivitäten einander entsprechender Segmente verschiedener Versuchsgruppen mußte darauf geachtet werden, daß die einzelnen Stichproben nicht korreliert sind.

Hier wurde der X-Test von van der WAERDEN (1953) ausgewählt. Bei diesem Test werden die vereinigten Stichproben rangiert.

Aus den Rangplätzen werden Standardwerte berechnet, die für die Stichprobenumfänge von 5 bis 50 tabelliert sind (van der WAERDEN und NIEVERGELT 1956). Die Summe der Standardwerte ergibt die Prüfgröße X, für die für bestimmte Irrtumswahrscheinlichkeiten die Signifikanzschranken tabelliert sind (van der WAERDEN und NIEVERGELT 1956).

Da die Signifikanzschranken für Stichprobenumfänge unter 50 und für Stichprobendifferenzen unter 5 tabelliert sind, mußte für den Vergleich der Stichproben der Kurven 6 und 7 die Schranke nach der Formel

$$x = f \cdot \sqrt{\frac{g \cdot h}{n - 1}} \quad Q$$

(van der WAERDEN und NIEVERGELT 1956) berechnet werden.

Auch bei dem Vergleich zweier Versuchsgruppen wurde in einer Tabelle aufgezeigt, mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit sich die entsprechenden Segmente signifikant unterscheiden.

3. Die Tubensekretion am 1. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiolgabe

Die Verteilung der sekretorischen Aktivität am 1. Tag nach der Ovariectomie und nach Gabe von Äthinylöstradiol zeigt den Einfluss des Follikelhormones auf die verschiedenen Tubenabschnitte. Die radioaktive Strahlung des eingebauten Schwefelisotops ist korreliert mit den sekretorischen Aktivitäten der Segmente 1 bis 5. Die ampullären Segmente 1 und 2, der Übergangsabschnitt 3 und die isthmischen Segmente 4 und 5 weisen folgende relativen Segmentaktivitäten auf:

Im Segment 1 beträgt die Aktivität 67,46 %, im Segment 2 87,15 %, im Segment 3 133,69 %, im Segment 4 154,29 % und im Segment 5 122,81 % der mittleren Gesamtaktivität der Tube (Tabelle III, Kurve 1).

Der Unterschied zwischen den ampullären und isthmischen Segmenten ist signifikant. Allein die Segmente 3 und 5 unterscheiden sich in ihren relativen Segmentaktivitäten nicht (Tabelle IV).

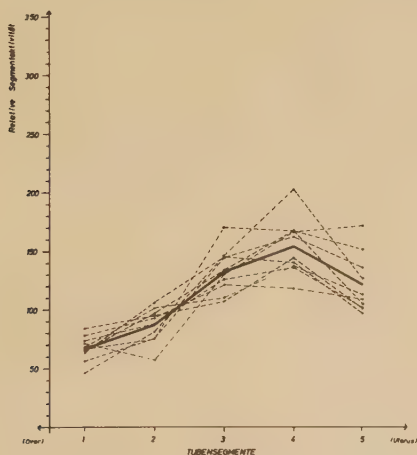
<u>Segmente</u>	<u>2 α</u>
1 : 2	0,05
1 : 3	0,01
1 : 4	0,01
1 : 5	0,01
2 : 3	0,01
2 : 4	0,01
2 : 5	0,01
3 : 4	0,05
3 : 5	n.s.
4 : 5	0,01

Tabelle IV: Irrtumswahrscheinlichkeit (2α), mit der sich die relative Segmentaktivität der Segmente der Tabelle III und Kurve 1 unterscheidet (n.s. = nicht signifikant)

Die Autoradiogramme (Abbildung 1) zeigen in allen Segmenten eine Schwärzung des Epithels. Jedoch ist sie in den ampullären Segmenten wesentlich geringer als in den isthmischen Segmenten. In den ampullären Anteilen finden sich nur herdförmige Schwärzungsbereiche, die den in der Ampulle nur vereinzelt auftretenden Sekretzellen entsprechen.

Diese herdförmigen Markierungen sind von geringer Intensität. Dagegen ist die Schwärzung in den isthmischen Segmenten so ausgesprochen, daß eine Differenzierung der Einzelherde nicht mehr möglich ist.

In den histologischen Bildern (Abbildung 2) findet sich ein den Autoradiogrammen entsprechendes Verteilungsmuster der Sekretzellen. Während in den ampullären Anteilen nur ganz vereinzelt Sekretzellen zu finden sind, besteht im Isthmus die Tubenschleimhaut fast ausschließlich aus Sekretzellen, die aufgrund ihrer Höhe als sekretorisch aktiv zu bezeichnen sind. Die Sekretzellen sind in der photographischen Wiedergabe der gefärbten Präparate schwarz.

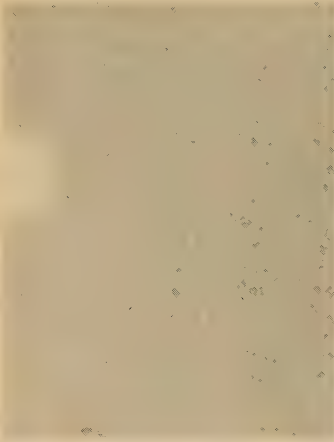


Kurve 1. Relative Segmentaktivität am 1. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiolgabe (Graphische Darstellung der Tabelle III; = Mittelwert)

Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
51 li.	1	0,0234	0,1075	2561	67,84	76,07
	2	0,0199	0,0974	3131	101,29	102,65
	3	0,0140	0,0661	2398	110,27	115,76
	4	0,0105	0,0540	2235	137,03	132,17
	5	0,0169	0,0933	2972	113,21	101,72
	Summe	0,0856	0,4183	13297		
	Nulleffekt			104		
52 re.	1	0,0259	0,1167	3176	73,46	86,67
	2	0,0172	0,1031	2535	88,30	78,30
	3	0,0163	0,0878	3455	126,99	125,33
	4	0,0116	0,0646	2597	134,13	136,48
	5	0,0190	0,0986	3259	102,76	105,26
	Summe	0,0900	0,4708	15022		
	Nulleffekt			104		
60 li.	1	0,0218	0,0450	2190	71,19	83,60
	2	0,0249	0,0490	2009	57,17	70,73
	3	0,0097	0,0327	1782	130,19	93,61
	4	0,0084	0,0238	1976	166,70	142,63
	5	0,0116	0,0347	2824	172,52	139,80
	Summe	0,0764	0,1852	10781		
	Nulleffekt			78		
60 re.	1	0,0336	0,0656	2803	56,63	67,72
	2	0,0165	0,0329	1854	75,91	89,32
	3	0,0095	0,0251	2393	170,18	151,01
	4	0,0074	0,0204	1832	167,26	142,34
	5	0,0133	0,0426	3004	152,59	111,77
	Summe	0,0803	0,1866	11886		
	Nulleffekt			78		
58 li.	1	0,0178	0,0530	2481	66,86	85,80
	2	0,0132	0,0491	2065	75,46	77,08
	3	0,0065	0,0291	1944	144,27	122,40
	4	0,0049	0,0221	1662	163,63	137,84
	5	0,0085	0,0375	2400	136,20	117,30
	Summe	0,0509	0,1908	10552		
	Nulleffekt			215		
58 re.	1	0,0246	0,0695	2134	46,38	60,81
	2	0,0139	0,0527	2119	81,50	79,63
	3	0,0108	0,0505	2956	146,34	115,86
	4	0,0053	0,0240	2019	203,69	166,61
	5	0,0144	0,0541	3678	126,56	134,64
	Summe	0,0690	0,2508	12906		
	Nulleffekt			215		

Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
47	1	0,0228	0,1025	2993	64,11	65,00
li.	2	0,0150	0,0697	3268	106,40	104,37
	3	0,0091	0,0410	2714	145,66	147,94
	4	0,0085	0,0365	2445	140,48	149,12
	5	0,0161	0,0734	3220	97,67	97,65
	Summe	0,0715	0,3231	14640		
	Nulleffekt			104		
47	1	0,0176	0,0742	3220	78,33	76,53
re.	2	0,0133	0,0628	2894	93,17	84,46
	3	0,0095	0,0416	2693	121,38	118,47
	4	0,0084	0,0323	2315	118,00	131,36
	5	0,0129	0,0493	3288	109,13	122,23
	Summe	0,0617	0,2602	14410		
	Nulleffekt			104		
54	1	0,0273	0,1057	3042	65,72	61,45
li.	2	0,0248	0,0877	4080	97,04	99,33
	3	0,0110	0,0401	2508	134,49	133,39
	4	0,0077	0,0270	2193	167,99	173,44
	5	0,0181	0,0584	3267	105,88	119,45
	Summe	0,0890	0,3189	15090		
	Nulleffekt			211		
54	1	0,0202	0,0860	3335	84,42	77,02
re.	2	0,0151	0,0584	2814	95,29	95,71
	3	0,0097	0,0358	2034	107,22	112,80
	4	0,0067	0,0227	1887	144,02	165,13
	5	0,0134	0,0465	2662	101,58	113,72
	Summe	0,0651	0,2494	12732		
	Nulleffekt			211		
Mittel- wert aller Tuben- segmente	1				67,46	74,06
	2				87,55	88,12
	3				133,69	123,65
	4				154,29	147,71
	5				122,81	116,35

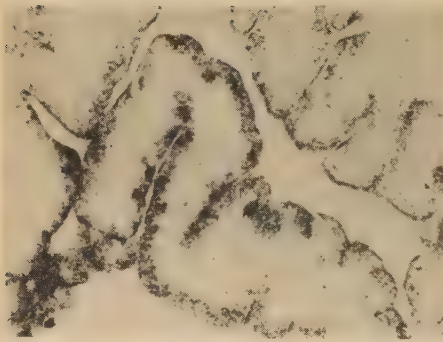
Tabelle III. Aktivität der Tubensegmente 1 - 5 am 1. Tag nach Ovariektomie und Östrogengabe. (Graphische Darstellung siehe Kurve 1)



1



2



3

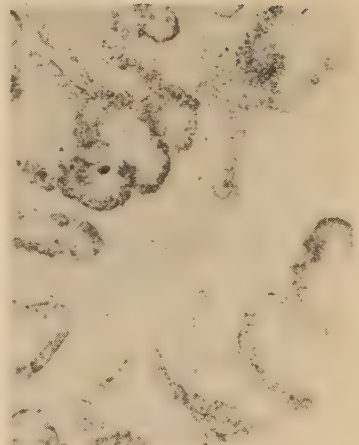
Abbildung 1.

Tubenschleimhaut am 1.
Tag nach Ovariectomie
und Äthinylöstradiol-
gabe.

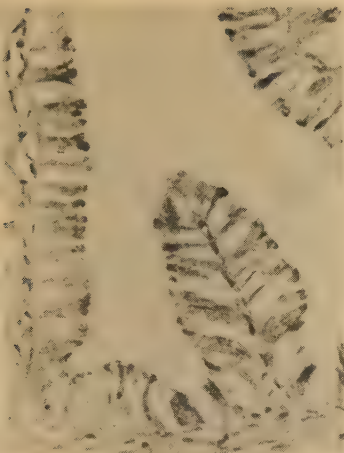
Autoradiogramme der
Segmente 1 - 5 (vergl.
Tabelle III und Kurve 1)



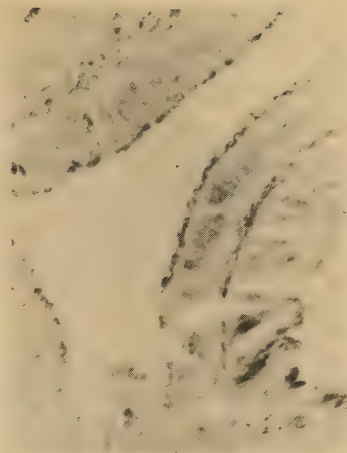
4



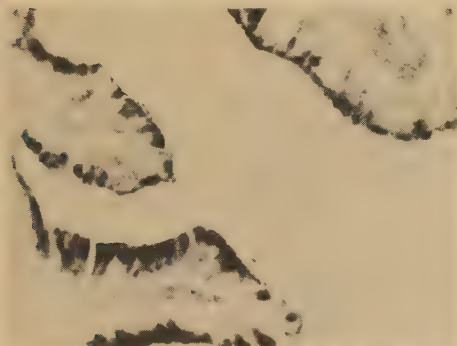
5



1



2

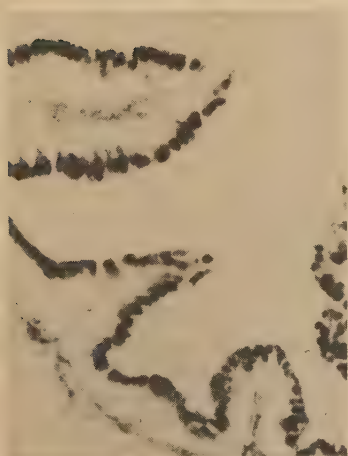


3

Abbildung 2.

Tubenschleimhaut am 1.
Tag nach Ovariectomie
und Äthinylöstradiol-
gabe.

Histologie der Segmente
1 - 5 (vergl. Tabelle
III und Kurve 1)



4



5

4. Die Tubensekretion am 3. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiolgabe

Drei Tage nach der Ovariectomie zeigen sich nach einer täglichen Gabe von 5 μ Äthinylöstradiol relative Segmentaktivitäten, die den gefundenen Aktivitäten für den 1. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiol ähneln.

Auch hier sind die ampullären Aktivitäten wesentlich niedriger als die isthmischen. Es ist ein gewisser Anstieg der isthmischen Aktivitäten zu verzeichnen. Für die relativen Aktivitäten ergeben sich folgende Werte:

Segment 1 : 69,93 %, Segment 2 : 90,03 %, Segment 3 : 146,08 %, Segment 4 : 172,92 % und Segment 5 : 108,78 % der mittleren Gesamtaktivitäten der Tube (Tabelle V, Kurve 2).

Ampulläre und isthmische Aktivitäten unterscheiden sich auch am 3. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiolgaben signifikant.

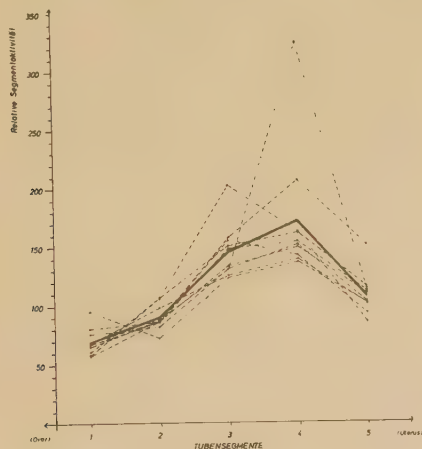
Allein zwischen Segment 3 und Segment 4 besteht keine Signifikanz (Tabelle VI).

Segmente	2α
1 : 2	0,05
1 : 3	0,01
1 : 4	0,01
1 : 5	0,01
2 : 3	0,01
2 : 4	0,01
2 : 5	0,05
3 : 4	n.s.
3 : 5	0,01
4 : 5	0,01

Tabelle VI. Irrtumswahrscheinlichkeit (2α), mit der sich die relative Segmentaktivität der Segmente der Tabelle V und Kurve 2 unterscheidet (n.s. = nicht signifikant)

Die Autoradiogramme (Abbildung 3) zeigen das entsprechende Verhalten der Schwärzungsgebiete in den einzelnen Segmenten. Während das isthmische Epithel eine ausgesprochene Schwärzung aufweist, finden sich in den ampullären Segmenten nur vereinzelt Silbergranulatherde. Es ist eine ansteigende Intensität der Schwärzung von den ampullären zu den isthmischen Segmenten zu beobachten. Im Segment 4 ist eine Eizelle angeschnitten.

In den histochemischen Untersuchungen (Abbildung 4) ist das Verteilungsmuster der Sekretzellen entsprechend den Ergebnissen des 1. Versuchstages. Auch hier finden sich in den isthmischen Anteilen fast ausschließlich hohe Sekretzellen, die in der Ampulle nur vereinzelt eingestreut sind.



Kurve 2. Relative Segmentaktivität am 3. Tag nach Ovariektomie und Äthinylöstradiolgabe (Graphische Darstellung der Tabelle V; ————— = Mittelwert)

Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp/ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
44	1	0,0189	0,0695	6282	80,33	79,41
11.	2	0,0166	0,0664	5924	86,24	78,38
	3	0,0073	0,0274	2697	155,50	150,61
	4	0,0063	0,0198	3717	142,59	164,94
	5	0,0118	0,0383	4579	93,78	105,04
	Summe	0,0609	0,2214	25199		
	Nulleffekt			198		
44	1	0,0176	0,0646	5951	95,34	96,45
re.	2	0,0125	0,0492	3214	72,50	68,39
	3	0,0060	0,0233	2613	123,60	118,18
	4	0,0074	0,0250	3574	136,18	149,68
	5	0,0116	0,0425	4173	101,43	102,80
	Summe	0,0551	0,2046	19542		
	Nulleffekt			198		
50	1	0,0454	0,1584	2958	67,52	67,93
11.	2	0,0354	0,1304	2940	86,06	82,01
	3	0,0169	0,0541	2426	148,77	163,13
	4	0,0166	0,0530	2474	154,45	169,81
	5	0,0198	0,0748	2142	112,11	104,17
	Summe	0,1341	0,4707	12940		
	Nulleffekt			96		
50	1	0,0526	0,1758	3644	58,01	65,25
re.	2	0,0299	0,1188	3833	107,35	100,01
	3	0,0166	0,0659	2989	150,79	140,59
	4	0,0137	0,0569	2648	161,86	144,26
	5	0,0195	0,0723	2684	115,27	115,07
	Summe	0,1323	0,4897	15798		
	Nulleffekt			96		
52	1	0,0163	0,0703	2018	60,95	57,53
11.	2	0,0104	0,0414	2242	106,13	108,54
	3	0,0040	0,0134	1649	202,97	237,81
	4	0,0053	0,0251	1754	162,92	140,07
	5	0,0118	0,0439	2046	85,36	93,41
	Summe	0,0478	0,1946	9709		
	Nulleffekt			180		
52	1	0,0168	0,0696	2275	69,89	64,57
re.	2	0,0104	0,0417	1761	87,39	83,42
	3	0,0063	0,0216	1630	133,55	149,07
	4	0,0059	0,0186	1711	149,69	181,73
	5	0,0121	0,0456	2601	110,95	112,87
	Summe	0,0515	0,1971	9978		
	Nulleffekt			180		

Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
57	1	0,0347	0,1255	4319	76,55	85,61
li.	2	0,0344	0,1275	4603	82,29	83,28
	3	0,0206	0,0994	4414	131,78	110,47
	4	0,0143	0,0584	3519	151,35	149,64
	5	0,0146	0,0588	2428	102,28	102,72
	Summe	0,1186	0,4797	19283		
	Nulleffekt			188		
57	1	0,0373	0,0970	3523	68,61	88,94
re.	2	0,0255	0,0941	3442	98,06	89,57
	3	0,0251	0,1018	4328	125,26	104,11
	4	0,0141	0,0480	2709	139,58	138,21
	5	0,0223	0,0781	3108	101,25	97,45
	Summe	0,1243	0,4190	17110		
	Nulleffekt			188		
56	1	0,0267	0,1005	2527	57,00	71,63
li.	2	0,0178	0,0794	2549	86,25	91,46
	3	0,0126	0,0742	3302	157,85	126,79
	4	0,0031	0,0135	1063	206,56	224,35
	5	0,0065	0,0479	1033	151,32	97,13
	Summe	0,0667	0,3155	11074		
	Nulleffekt			104		
56	1	0,0267	0,1284	2739	65,18	72,89
re.	2	0,0144	0,0752	1995	88,03	90,65
	3	0,0100	0,0576	2058	130,77	122,10
	4	0,0030	0,0174	1530	324,08	300,52
	5	0,0086	0,0586	1546	114,23	90,15
	Summe	0,0627	0,3372	9868		
	Nulleffekt			104		
Mittel-1					69,93	74,92
wert	2				90,03	87,57
aller	3				146,08	142,28
Tuben-	4				172,92	176,32
seg-	5				108,78	102,08
mente						

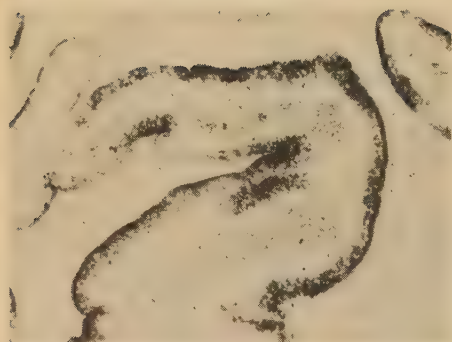
Tabelle V. Aktivität der Tubensegmente 1 - 5 am 3. Tag nach Ovariectomie und Östrogengabe. (Graphische Darstellung siehe Kurve 2)



1



2

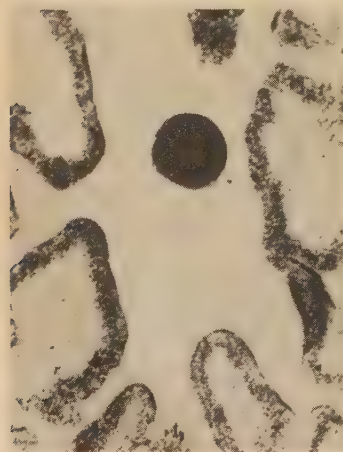


3

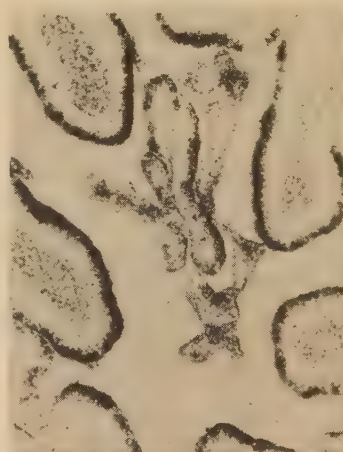
Abbildung 3.

**Tubenschleimhaut am 3.
Tag nach Ovariectomie
und Äthinylöstradiol-
gabe.**

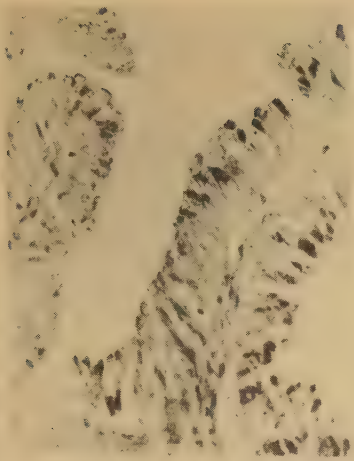
**Autoradiogramme der Seg-
mente 1-5 (vergl. Tabel-
le V und Kurve 2).
Im Abschnitt 4: radioak-
tiv markiertes Ei.**



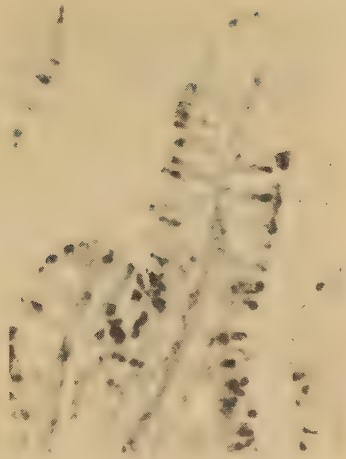
4



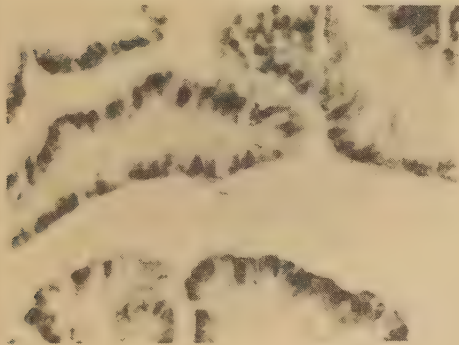
5



1



2

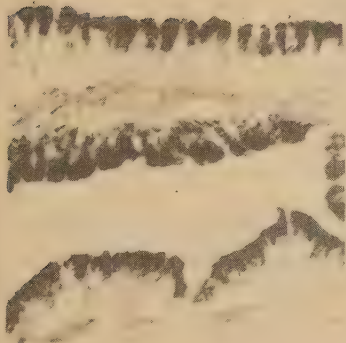


3

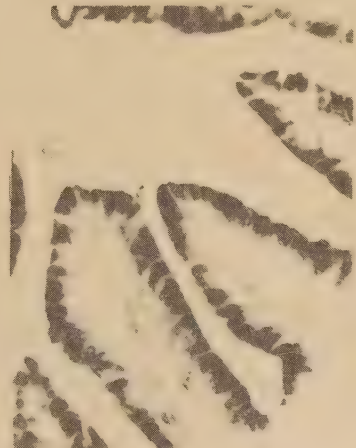
Abbildung 4.

Tubenschleimhaut am 3.
Tag nach Ovariectomie
und Äthinylöstradiol-
gabe.

Histologie der Segmente
1 - 5 (vergl. Tabelle
V und Kurve 2)



4



5

5. Die Tubensekretion am 1. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiol- und Norgestrelgabe

Um die Wirkung eines Gestagens auf die sekretorische Aktivität bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Östrogenpräparat aufzuzeigen, wurden Kaninchen ovariectomiert und mit 50 γ Norgestrel pro Tier und 5 γ Äthinylöstradiol pro Tier behandelt, nachdem den Tieren schon zwei Tage vor der Ovariectomie gleiche Dosen dieser Hormone injiziert worden war.

Am 1. Tag nach der Ovariectomie ergeben sich für die verschiedenen Segmente folgende relativen Aktivitäten: Segment 1 : 81,18 %, Segment 2 : 101,90 %, Segment 3 : 140,38 %, Segment 4 : 135,25 % und Segment 5 : 85,86 % der mittleren Gesamtaktivität der Tube (Tabelle VII, Kurve 3).

Die Mittelwertslinie verläuft so, daß sich die ampullären und isthmischen Aktivitäten angenähert haben.

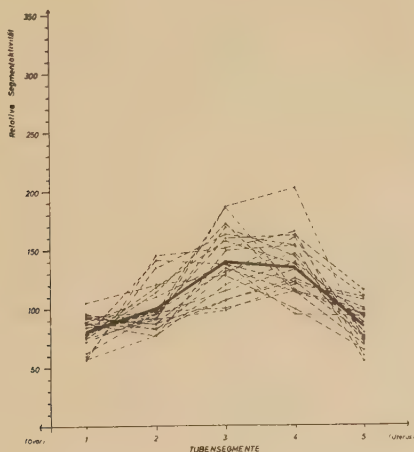
Die Aktivitäten der Segmente 1 und 5, 2 und 5 und 3 und 4 unterscheiden sich nicht signifikant (Tabelle VIII).

Segmente	2α
1 : 2	0,01
1 : 3	0,01
1 : 4	0,01
1 : 5	n.s.
2 : 3	0,01
2 : 4	0,01
2 : 5	n.s.
3 : 4	n.s.
3 : 5	0,01
4 : 5	0,01

Tabelle VIII. Irrtumswahrscheinlichkeit (2α), mit der sich die relative Segmentaktivität der Segmente der Tabelle VII und Kurve 3 unterscheidet (n.s. = nicht signifikant)

In den Autoradiogrammen (Abbildung 5) wird durch die Schwefeleinlagerung die Aktivität der Segmente sichtbar gemacht. Zwar werden auch hier noch geringe Aktivitäten in den ampullären Segmenten gefunden, so daß ein Bild resultiert, das dem bei den nur mit Äthinylöstradiol behandelten Tieren entspricht, jedoch ist die Schwärzung des Epithels in den isthmischen Segmenten von einer deutlich geringeren Intensität als bei den gleichen Segmenten nur mit Äthinylöstradiol behandelte Vergleichstiere.

In den histologischen Bildern (Abbildung 6) wird eine Veränderung der Sekretzellen in ihrer Höhe beobachtet. Die Verteilung der Sekretzellen in den Tubenabschnitten ist dabei gleich geblieben. Sie sind zahlreicher in den isthmischen Anteilen als in den ampullären. Es läßt sich eine Abflachung der Sekretzellen erkennen.



Kurve 3. Relative Segmentaktivität am 1. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiol- und Norgestrelgabe. (Graphische Darstellung der Tabelle VII; — = Mittelwert)

Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
1 li.	1	0,0344	0,1414	3053	84,59	79,45
	2	0,0219	0,0969	2542	110,63	96,54
	3	0,0139	0,0433	2016	138,24	171,35
	4	0,0141	0,0426	1404	94,90	121,29
	5	0,0251	0,0982	2463	93,52	92,30
	Summe	0,1094	0,4224	11478		
	Nulleffekt			310		
1 re.	1	0,0227	0,0863	2584	105,37	99,90
	2	0,0213	0,0853	2782	120,91	108,82
	3	0,0142	0,0414	1975	128,65	159,17
	4	0,0118	0,0392	1272	99,79	108,27
	5	0,0276	0,0996	1931	64,76	64,68
	Summe	0,0976	0,3518	10544		
	Nulleffekt			310		
9 li.	1	0,0202	0,0819	4693	56,21	59,03
	2	0,0115	0,0593	6923	145,65	120,28
	3	0,0128	0,0494	8008	151,37	167,02
	4	0,0090	0,0389	6154	165,44	162,99
	5	0,0220	0,0920	5426	59,67	60,76
	Summe	0,0755	0,3215	31204		
	Nulleffekt			105		
9 re.	1	0,0172	0,0639	3943	59,83	62,09
	2	0,0132	0,0558	6836	135,16	123,28
	3	0,0103	0,0367	6443	163,25	176,67
	4	0,0099	0,0381	5815	153,30	153,59
	5	0,0216	0,0839	4628	55,91	55,51
	Summe	0,0722	0,2784	27665		
	Nulleffekt			105		
12 li.	1	0,0194	0,0708	3698	92,51	97,69
	2	0,0131	0,0545	2367	87,69	81,23
	3	0,0076	0,0305	1688	107,80	103,51
	4	0,0065	0,0231	1643	122,68	133,03
	5	0,0108	0,0423	2431	109,24	107,49
	Summe	0,0574	0,2212	11827		
	Nulleffekt			123		
12 re.	1	0,0353	0,1120	5434	72,92	81,23
	2	0,0185	0,0686	3711	95,02	90,57
	3	0,0055	0,0220	1851	159,43	140,86
	4	0,0086	0,0309	2941	162,01	159,36
	5	0,0122	0,0496	2972	115,40	100,32
	Summe	0,0801	0,2831	16909		
	Nulleffekt			123		

Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
14	1	0,0294	0,1136	4965	75,13	85,97
li.	2	0,0149	0,0785	3820	114,06	95,72
	3	0,0132	0,0685	5128	172,84	147,26
	4	0,0111	0,0449	2820	113,03	123,55
	5	0,0194	0,0836	3047	69,88	71,69
	Summe	0,0880	0,3891	19780		
	Nulleffekt			126		
14	1	0,0224	0,0891	4758	87,83	90,51
re.	2	0,0149	0,0664	3457	95,94	88,24
	3	0,0113	0,0511	3167	115,89	105,05
	4	0,0122	0,0477	3926	133,41	139,86
	5	0,0220	0,0851	4706	88,45	93,73
	Summe	0,0828	0,3394	20024		
	Nulleffekt			126		
15	1	0,0225	0,0888	3401	96,24	90,65
li.	2	0,0289	0,0982	3728	82,13	89,85
	3	0,0140	0,0615	2858	129,98	109,99
	4	0,0148	0,0573	3725	160,34	153,95
	5	0,0291	0,1005	3452	75,53	81,30
	Summe	0,1093	0,4063	17166		
	Nulleffekt			248		
16	1	0,0181	0,0624	4457	88,62	91,64
li.	2	0,0188	0,0701	4145	77,43	74,03
	3	0,0128	0,0488	4375	120,04	112,25
	4	0,0122	0,0415	4858	139,85	146,57
	5	0,0158	0,0542	4178	92,87	96,51
	Summe	0,0777	0,2770	22123		
	Nulleffekt			249		
16	1	0,0324	0,1105	7132	95,08	94,78
re.	2	0,0362	0,1125	7669	91,51	100,10
	3	0,0262	0,0911	5973	98,47	96,28
	4	0,0159	0,0508	4423	120,16	127,86
	5	0,0237	0,0920	5917	107,84	94,44
	Summe	0,1344	0,4569	31114		
	Nulleffekt			249		
18	1	0,0222	0,0859	4228	93,84	103,51
li.	2	0,0157	0,0699	2777	87,16	83,55
	3	0,0084	0,0401	2297	134,75	120,46
	4	0,0099	0,0437	2287	113,83	110,06
	5	0,0166	0,0711	3185	94,54	94,20
	Summe	0,0728	0,3107	14774		
	Nulleffekt			194		

Tier Seite	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
18 re.	1	0,0154	0,0730	2697	93,68	82,22
	2	0,0150	0,0682	2723	97,10	88,85
	3	0,0118	0,0439	2224	100,82	112,75
	4	0,0109	0,0396	2337	114,68	131,34
	5	0,0153	0,0599	2807	98,13	104,29
	Summe	0,0684	0,2846	12788		
	Nulleffekt			194		
19 li.	1	0,0188	0,0801	6487	88,00	90,47
	2	0,0188	0,0889	6187	83,93	77,75
	3	0,0169	0,0821	7122	107,48	96,91
	4	0,0160	0,0625	7846	125,06	140,24
	5	0,0202	0,0837	7922	100,02	105,73
	Summe	0,0907	0,3973	35564		
	Nulleffekt			146		
19 re.	1	0,0225	0,0947	6610	79,60	86,50
	2	0,0206	0,0949	7524	98,96	98,26
	3	0,0118	0,0595	5709	131,09	118,93
	4	0,0096	0,0480	5187	146,40	133,93
	5	0,0165	0,0734	4865	79,89	82,14
	Summe	0,0810	0,3705	29895		
	Nulleffekt			146		
20 li.	1	0,0299	0,1165	3650	62,17	63,12
	2	0,0140	0,0789	2652	96,48	67,72
	3	0,0085	0,0368	3119	186,90	170,76
	4	0,0107	0,0357	4246	202,11	239,62
	5	0,0227	0,0715	3179	71,32	89,58
	Summe	0,0858	0,3394	16846		
	Nulleffekt			115		
20 re.	1	0,0212	0,0826	3616	84,37	82,63
	2	0,0182	0,0767	3384	92,97	83,28
	3	0,0091	0,0420	3117	169,43	140,08
	4	0,0083	0,0331	2422	144,34	138,12
	5	0,0199	0,0583	2968	73,77	96,09
	Summe	0,0767	0,2927	15509		
	Nulleffekt			115		
21 li.	1	0,0160	0,0830	2641	57,15	54,59
	2	0,0109	0,0558	2441	77,67	75,18
	3	0,0063	0,0357	2713	149,12	130,39
	4	0,0089	0,0379	3957	153,95	179,14
	5	0,0136	0,0636	4330	110,24	116,81
	Summe	0,0557	0,2760	16086		
	Nulleffekt			67		

Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
21 re.	1	0,0147	0,0777	3600	75,63	73,39
	2	0,0119	0,0679	3513	91,17	81,96
	3	0,0046	0,0310	2728	186,78	142,17
	4	0,0086	0,0369	3200	114,91	137,38
	5	0,0134	0,0594	4132	95,23	110,19
	Summe	0,0532	0,2729	17173		
	Nulleffekt			67		
22 li.	1	0,0101	0,0567	2522	78,56	82,15
	2	0,0046	0,0360	2072	141,73	106,30
	3	0,0034	0,0251	1490	137,89	109,64
	4	0,0042	0,0253	1638	122,71	129,84
	5	0,0085	0,0397	2067	76,51	96,16
	Summe	0,0308	0,1808	9789		
	Nulleffekt			54		
22 re.	1	0,0119	0,0538	2701	77,65	77,66
	2	0,0080	0,0379	2766	118,29	112,89
	3	0,0047	0,0233	2168	157,82	143,93
	4	0,0054	0,0253	2169	137,42	132,62
	5	0,0120	0,0496	2472	70,48	77,09
	Summe	0,0420	0,1899	12276		
	Nulleffekt			54		
Mittel- wert	1				81,18	82,34
aller	2				101,98	92,59
Tuben- seg- mente	3				140,38	132,16
	4				135,25	142,98
	5				85,86	90,04

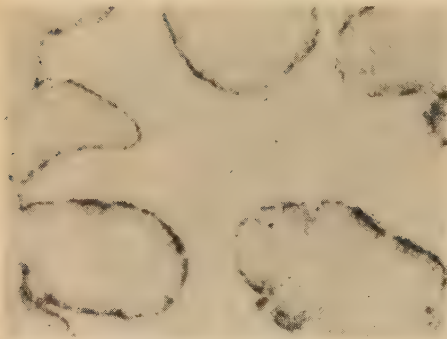
Tabelle VII. Aktivität der Tubensegmente 1 - 5 am 1. Tag nach Ovariektomie und Östrogen-Gestagen-Gabe.
(Graphische Darstellung siehe Kurve 3)



1



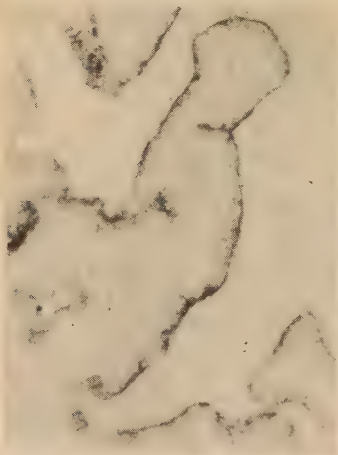
2



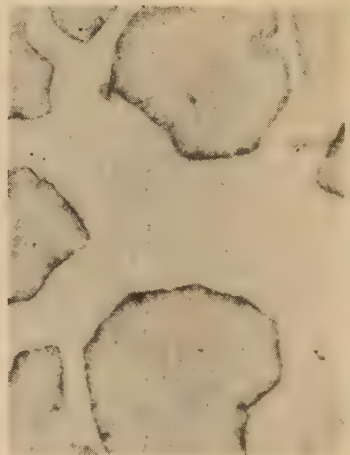
3

Abbildung 5.

Tubenschleimhaut am 1.
Tag nach Ovariectomie
und Äthinylöstradiol-
und Norgestrelgabe.
Autoradiogramme der
Segmente 1 - 5 (vergl.
Tabelle VII und Kurve 3)



4



5

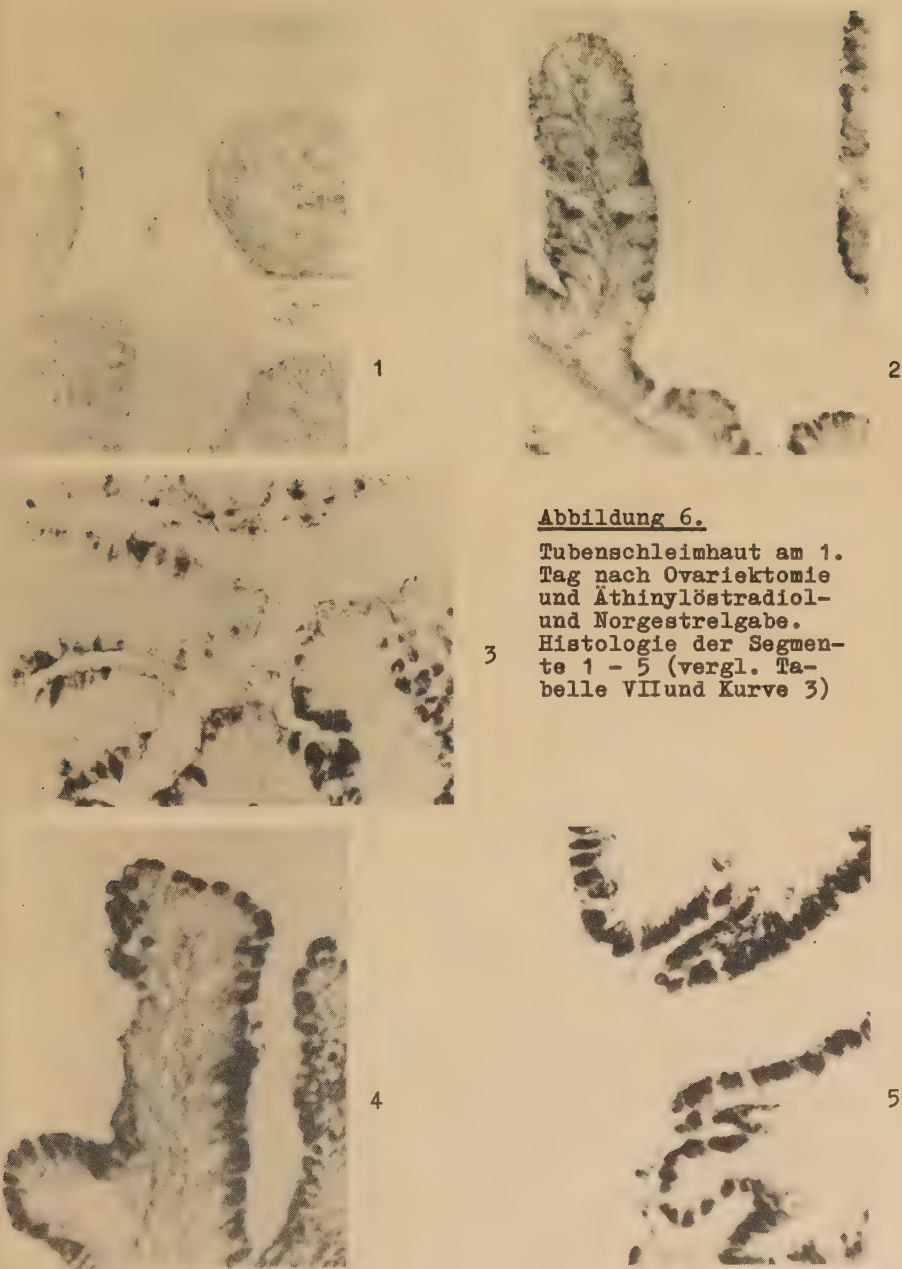


Abbildung 6.

Tubenschleimhaut am 1.
Tag nach Ovariectomie
und Äthinylöstradiol-
und Norgestrelgabe.
Histologie der Segmen-
te 1 - 5 (vergl. Ta-
belle VII und Kurve 3)

6. Die Tubensekretion am 3. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiol- und Norgestrelgabe

Die Annäherung der relativen Segmentaktivitäten aller Segmente, besonders die der ampullären und isthmischen Segmente, wird am 3. Tag nach der Ovariectomie und Hormonbehandlung mit Äthinylöstradiol und Norgestrel noch deutlicher als am 1. Tag nach der Ovariectomie und gleicher Hormonbehandlung.

So ergeben sich für das Segment 1 88,80 %, für das Segment 2 106,06 %, für das Segment 3 126,17 %, für das Segment 4 113,56 % und für das Segment 5 90,13 % der mittleren Gesamtaktivität der Tube (Tabelle IX, Kurve 4).

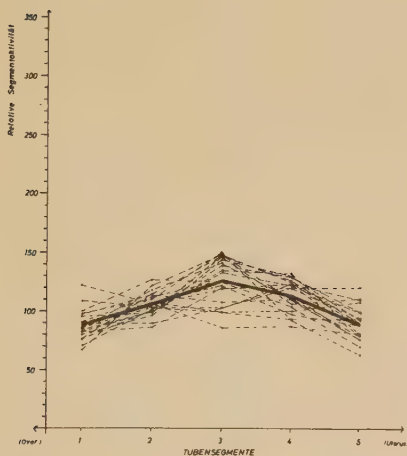
Ein signifikanter Unterschied zwischen den ampullären und isthmischen Segmenten 1 und 5 und 2 und 4 besteht nicht mehr. Alle anderen Segmente unterscheiden sich signifikant (Tabelle X).

Segmente	2α
1 : 2	0,01
1 : 3	0,01
1 : 4	0,01
1 : 5	n.s.
2 : 3	0,01
2 : 4	n.s.
2 : 5	0,01
3 : 4	0,01
3 : 5	0,01
4 : 5	0,01

Tabelle X. Irrtumswahrscheinlichkeit (2α), mit der sich die relative Segmentaktivität der Segmente der Tabelle IX und Kurve 4 unterscheidet (n.s. = nicht signifikant)

Die weitgehende Annäherung der relativen Segmentaktivitäten des Isthmus und der Ampulle wird in den Autoradiogrammen (Abbildung 7) an der geringen Markierung im Epithel aller Segmente sichtbar, das heißt auch der Isthmus zeigt eine sehr geringe Schwärzung.

In den histologischen Bildern (Abbildung 8) findet sich zwar immer noch ein der normalen Tubenschleimhaut entsprechendes Verteilungsmuster der Sekretzellen, jedoch sind die Sekretzellen in ihrer Zellhöhe abgeflacht, was als Zeichen einer reduzierten Aktivität zu werten ist.



Kurve 4. Relative Segmentaktivität am 3. Tag nach Ovari-
ektomie und Äthinylöstradiol- und Norgestrel-
gabe.
(Graphische Darstellung der Tabelle IX; _____=
Mittelwert)

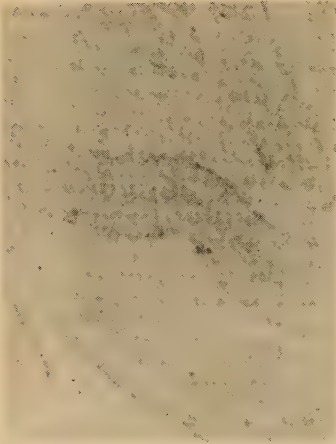
Tier Seite	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
24 li.	1	0,0301	0,1122	6352	91,56	87,93
	2	0,0192	0,0763	4961	112,10	100,98
	3	0,0141	0,0457	4103	126,25	139,44
	4	0,0093	0,0311	2446	114,11	122,15
	5	0,0206	0,0687	3642	76,70	82,34
	Summe	0,0933	0,3340	21504		
	Nulleffekt			169		
24 re.	1	0,0275	0,1057	5070	87,08	79,39
	2	0,0238	0,0776	5292	105,03	112,87
	3	0,0152	0,0547	3844	119,91	116,31
	4	0,0137	0,0444	3594	123,91	133,97
	5	0,0202	0,0694	3455	80,79	82,40
	Summe	0,1004	0,3518	21255		
	Nulleffekt			169		
25 li.	1	0,0242	0,1446	5587	98,54	88,12
	2	0,0146	0,0925	3774	110,33	93,05
	3	0,0098	0,0554	3455	150,48	142,24
	4	0,0081	0,0335	1755	92,48	119,40
	5	0,0152	0,0582	2274	63,85	89,11
	Summe	0,0719	0,3842	16845		
	Nulleffekt			57		
25 re.	1	0,0194	0,1182	3243	82,99	68,70
	2	0,0198	0,1017	3984	99,90	98,10
	3	0,0101	0,0541	2758	135,58	127,67
	4	0,0081	0,0341	2161	132,46	158,71
	5	0,0157	0,0605	2578	81,52	106,71
	Summe	0,0731	0,3686	14724		
	Nulleffekt			57		
26 li.	1	0,0452	0,1171	7388	76,42	86,21
	2	0,0275	0,0824	5965	101,42	98,92
	3	0,0161	0,0554	5034	146,19	124,17
	4	0,0132	0,0400	3000	106,26	102,49
	5	0,0170	0,0529	4064	111,77	104,98
	Summe	0,1190	0,3478	25451		
	Nulleffekt			314		
26 re.	1	0,0467	0,1636	8657	84,11	82,78
	2	0,0251	0,0809	5503	99,48	106,41
	3	0,0143	0,0516	4198	133,21	127,27
	4	0,0123	0,0436	3331	122,88	119,51
	5	0,0185	0,0633	4073	99,90	100,65
	Summe	0,1169	0,4030	25762		
	Nulleffekt			314		

Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
37 re.	1	0,0144	0,0685	4400	97,79	94,83
	2	0,0124	0,0550	4438	114,54	119,30
	3	0,0108	0,0561	3669	108,73	96,69
	4	0,0085	0,0364	2942	110,78	119,50
	5	0,0144	0,0635	2455	76,79	80,44
	Summe	0,0605	0,2794	18904		
	Nulleffekt			138		
38 li.	1	0,0163	0,0728	3139	90,55	79,97
	2	0,0166	0,0816	3836	108,66	87,19
	3	0,0077	0,0276	1999	122,07	134,34
	4	0,0080	0,0242	1683	98,92	128,99
	5	0,0130	0,0368	2444	88,40	123,18
	Summe	0,0616	0,2430	13101		
	Nulleffekt			304		
38 re.	1	0,0153	0,0599	2458	82,13	74,53
	2	0,0114	0,0461	1922	86,19	75,73
	3	0,0066	0,0189	1556	120,54	149,54
	4	0,0054	0,0151	1261	119,40	151,69
	5	0,0087	0,0284	2074	121,88	132,65
	Summe	0,0474	0,1684	9271		
	Nulleffekt			304		
39 li.	1	0,0243	0,1075	5553	100,21	83,13
	2	0,0167	0,0640	4841	127,13	121,73
	3	0,0086	0,0317	2460	125,45	124,89
	4	0,0125	0,0376	2967	104,09	126,99
	5	0,0248	0,0781	3995	70,64	82,32
	Summe	0,0869	0,3189	19816		
	Nulleffekt			304		
39 re.	1	0,0188	0,0769	3772	95,24	83,07
	2	0,0204	0,0819	4246	98,80	87,79
	3	0,0095	0,0337	2979	148,00	149,51
	4	0,0081	0,0248	1877	110,00	128,00
	5	0,0187	0,0517	3031	76,94	99,15
	Summe	0,0755	0,2090	15905		
	Nulleffekt			304		
45 li.	1	0,0248	0,1108	5018	85,04	77,61
	2	0,0162	0,0663	4558	118,26	116,75
	3	0,0112	0,0511	3779	141,82	126,73
	4	0,0128	0,0545	3386	111,19	106,47
	5	0,0258	0,0869	4862	79,21	95,88
	Summe	0,0908	0,3702	21603		
	Nulleffekt			147		

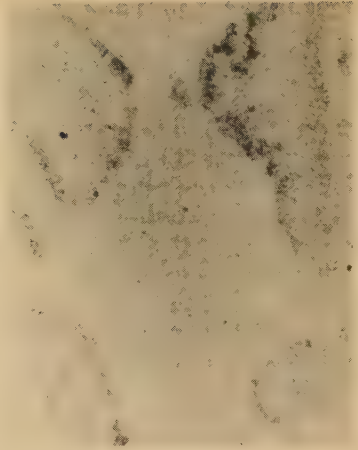
Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
30 li.	1	0,0182	0,0887	3857	122,16	109,14
	2	0,0167	0,0784	6665	106,18	98,48
	3	0,0103	0,0420	3331	86,04	91,22
	4	0,0096	0,0362	3162	87,63	101,18
	5	0,0133	0,0509	4081	81,63	92,87
	Summe	0,0681	0,2965	15596		
	Nulleffekt			177		
30 re.	1	0,0234	0,0875	7057	86,05	77,92
	2	0,0220	0,0852	7998	103,74	90,68
	3	0,0159	0,0500	5768	103,51	111,45
	4	0,0128	0,0363	5414	120,69	144,09
	5	0,0184	0,0542	6181	95,85	110,18
	Summe	0,0925	0,3132	31418		
	Nulleffekt			177		
31 re.	1	0,0284	0,1301	2287	80,86	78,63
	2	0,0276	0,1220	2663	96,88	97,64
	3	0,0108	0,0529	1553	144,39	131,32
	4	0,0090	0,0389	1172	130,77	134,77
	5	0,0192	0,0793	1786	93,41	100,45
	Summe	0,0950	0,4232	9461		
	Nulleffekt			210		
36 li.	1	0,0130	0,0619	2360	89,78	87,95
	2	0,0090	0,0463	1636	89,90	81,51
	3	0,0095	0,0480	1977	102,92	95,01
	4	0,0041	0,0191	1027	123,88	124,04
	5	0,0094	0,0346	2099	110,43	139,95
	Summe	0,0450	0,2099	9099		
	Nulleffekt			113		
36 re.	1	0,0145	0,0637	2480	89,93	95,65
	2	0,0105	0,0590	2121	107,01	88,32
	3	0,0051	0,0258	959	99,62	91,33
	4	0,0055	0,0234	1045	100,66	109,73
	5	0,0075	0,0280	1531	108,14	134,34
	Summe	0,0431	0,1999	8136		
	Nulleffekt			113		
37 li.	1	0,0139	0,0716	3351	109,72	92,95
	2	0,0154	0,0731	3499	103,41	95,07
	3	0,0146	0,0673	3199	99,72	94,41
	4	0,0136	0,0463	2799	93,67	120,07
	5	0,0167	0,0655	3455	94,16	104,76
	Summe	0,0742	0,3238	6303		
	Nulleffekt			138		

Tier Sei- te	Segment Nr.	Trocken- gewicht Gramm	Feucht- gewicht Gramm	Akti- vität Imp./ min	Relative trocken %	Segment- aktivität feucht %
45 re.	1	0,0278	0,1044	4251	67,84	73,51
	2	0,0159	0,0694	4400	122,77	114,46
	3	0,0092	0,0395	3071	148,09	140,36
	4	0,0111	0,0981	3120	124,70	117,10
	5	0,0178	0,0715	3597	89,65	90,82
	Summe	0,0818	0,3329	18439		
	Nulleffekt			147		
46 li.	1	0,0256	0,0969	4018	70,24	77,04
	2	0,0220	0,0901	4968	101,07	102,44
	3	0,0122	0,0530	3800	139,40	133,21
	4	0,0086	0,0360	2483	129,22	128,15
	5	0,0134	0,0566	3009	100,50	98,77
	Summe	0,0818	0,3396	18278		
	Nulleffekt			207		
46 re.	1	0,0247	0,1062	4825	76,56	80,76
	2	0,0147	0,0755	4295	114,52	101,12
	3	0,0067	0,0288	2519	147,37	155,48
	4	0,0055	0,0175	1784	127,13	181,22
	5	0,0108	0,0550	2498	90,65	80,73
	Summe	0,0624	0,2	15921		
	Nulleffekt			207		
Mittel- wert aller Tuben- segmen- te	1 2 3 4 5				88,80 106,06 126,17 113,56 90,13	83,80 99,45 123,93 127,53 101,57

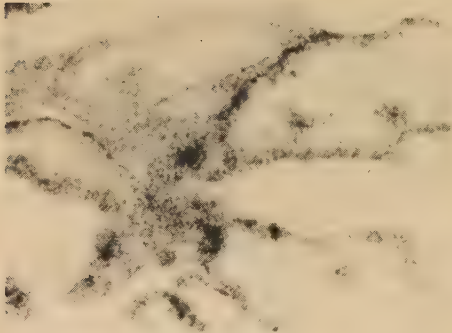
Tabelle IX. Aktivität der Tubensegmente 1 - 5 am 3. Tag nach Ovariectomie und Östrogen-Gestagen-Gabe.
(Graphische Darstellung siehe Kurve 4)



1



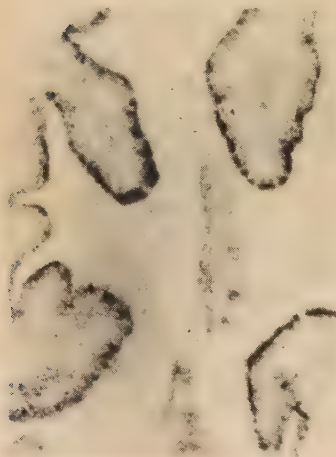
2



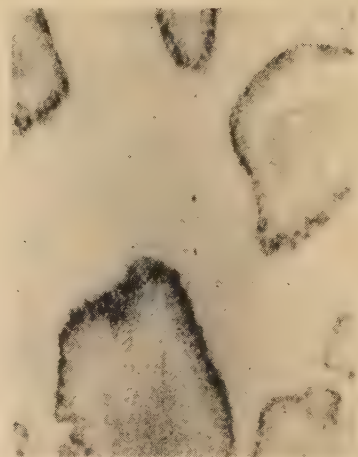
3

Abbildung 7.

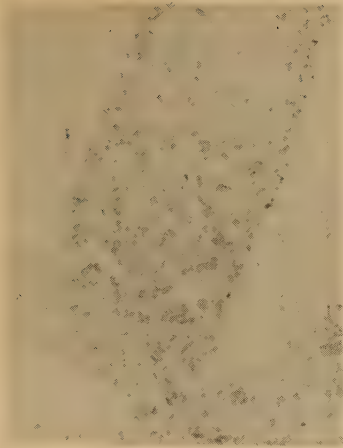
Tubenschleimhaut am 3.
Tag nach Ovariectomie
und Äthinylöstradiol-
und Norgestrelgabe.
Autoradiogramme der
Segmente 1 - 5 (vergl.
Tabelle IX und Kurve
4)



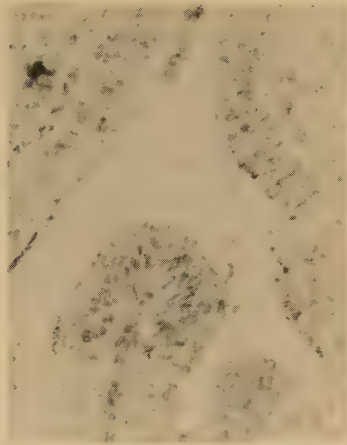
4



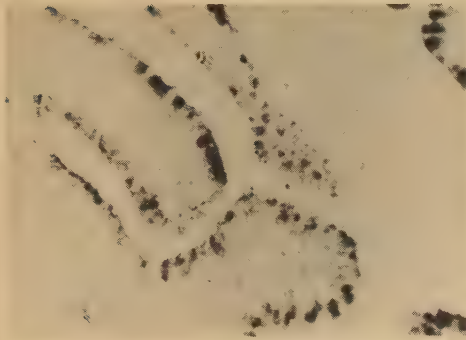
5



1



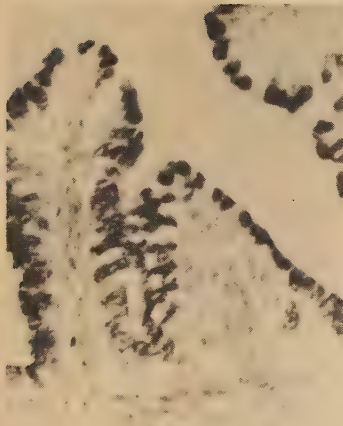
2



3

Abbildung 8.

Tubenschleimhaut am 3.
Tag nach Ovariectomie
und Äthinylöstradiol-
und Norgestrelgabe.
Histologie der Segmen-
te 1 - 5 (vergl. Ta-
belle IX und Kurve 4)



4



5

V. Besprechung der Ergebnisse

1. Die Tubensekretion während der Eipassage

Die Menge des Tubensekretes, das durch eine aktive Leistung des Tubenepithels entsteht (BISHOP 1956), unterliegt zyklischen Veränderungen. Sie sind durch eine Änderung im Gleichgewicht der weiblichen Sexualhormone bedingt (BISHOP 1956, MASTROIANNI, BEER, SHAH und CLEWE 1961, SEMAKOV 1965, RESTALL 1966). Seit den Untersuchungen von BLACK und ASDELL (1958) und HAFEZ (1963) ist bekannt, daß der Sekretfluss in den ersten drei Tagen der Schwangerschaft in Richtung auf das Ovar verläuft. Das Sekret entleert sich also während der Zeit der Eipassage durch den Eileiter aus dem Infundibulum in die Peritonealhöhle und das Ei wird gegen den Sekretstrom transportiert.

KOESTER (1966) konnte durch seine Untersuchungen erstmals zeigen, daß während der ersten drei Tage der normalen Schwangerschaft des Kaninchens die höchste sekretorische Aktivität immer im Isthmus zu finden ist. Der Abfall der Sekretionsleistung des Tubenepithels am Ende der Eipassage, wie er auch von BISHOP (1956) sowie von MASTROIANNI, BEER, SHAH und CLEWE (1961) beschrieben wurde, macht sich daher im Isthmus auch stärker bemerkbar. Es verschiebt sich somit die relative Aktivität von Isthmus und Ampulle zueinander.

a) Die Tubensekretion bei ovariektomierten und mit einem Östrogen behandelten Tieren

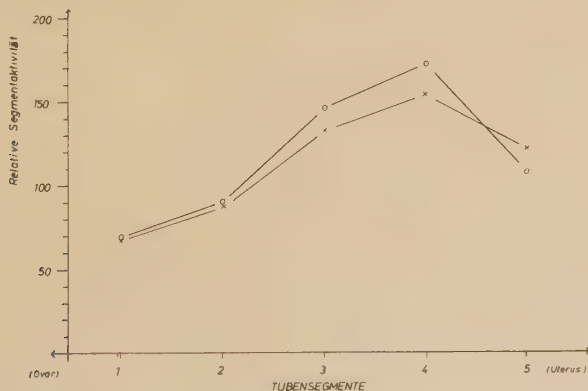
Der Einfluss der weiblichen Sexualhormone wurde in den vorliegenden Versuchen bei ovariektomierten Kaninchen näher untersucht.

Die Änderung der Sekretmenge durch die Sexualhormone war durch BISHOP (1956) bewiesen worden.

Zur Prüfung der Wirkung des Follikelhormons auf die Sekretionsaktivitäten wurden Kaninchen 15 Stunden nach der Ovulation ovariectomiert, nachdem sie zwei Tage vor der Ovariectomie mit 5 γ Äthinylöstradiol pro Tier und Tag vorbehandelt wurden. Nach der Ovariectomie wurde das Radioisotop ^{35}S und eine Injektion von 5 γ Äthinylöstradiol verabreicht.

Um die sekretorische Leistung am 3. Tag der Eipassage darzustellen, wurde einer anderen Gruppe von Tieren bei im übrigen gleicher Versuchsanordnung während dieser zusätzlichen Zeitspanne weiterhin täglich 5 γ Äthinylöstradiol pro Tier injiziert.

Der Kurvenverlauf der Sekretionsleistung am 1. Tag nach der Ovariectomie ähnelt dem des 3. Tages (Kurve 5). Zwar scheint am 3. Tag eine höhere sekretorische Aktivität des Segmentes 4 zu bestehen, doch ergibt die Berechnung der Signifikanzen, daß die relative Segmentaktivität der entsprechenden Segmente sich nicht signifikant unterscheidet (Tabelle XI).



Kurve 5. Vergleich der relativen Segmentaktivität am 1. (x) und am 3. (o) Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiolgabe (Mittelwerte der Kurven 1 und 2)

Segment	1	2	3	4	5
2 α	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle XI. Irrtumswahrscheinlichkeit (2 α), mit der sich die relative Segmentaktivität einander entsprechender Segmente der Kurve 5 unterscheidet (n.s. = nicht signifikant)

Diese Ergebnisse zeigen, daß bei Abwesenheit eines Gestagens durch ein Östrogen die bei normaler Schwangerschaft am Ende der Eipassage im isthmischen Bereich abfallende sekretorische Leistung aufrechterhalten werden kann. Den gleichen Befund hatte KOESTER (1966) an ovariectomierten Kaninchen mit einer Hormonbehandlung von 100 γ 17 - β - Östradiol pro Tier und kg Körpergewicht erheben können.

Die Autoradiogramme zeigen (Abbildungen 1 und 3), daß die Schwärzung des Epithels am 1. und 3. Tag jeweils für die einander entsprechenden Segmente gleichbleibt und die von KOESTER (1966) bei unbehandelten Tieren über den isthmischen Segmenten beobachtete Verminderung der Intensität der Markierung nicht auftritt. Es lässt sich also durch die geringe verabreichte Menge Äthinyl-östradiol eine hohe sekretorische Leistung im isthmischen Abschnitt aufrechterhalten.

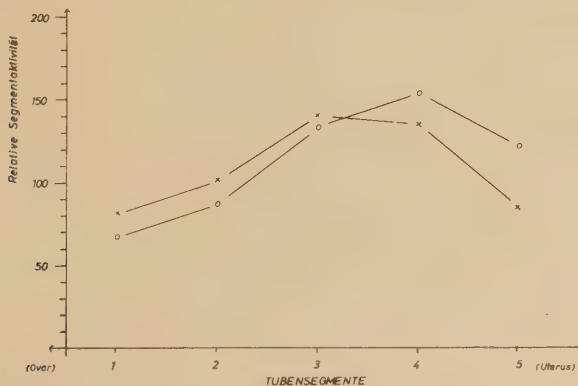
In den histochemischen Färbungen fehlt die aufgrund der Untersuchungen von KOESTER (1966) zu erwartende Abflachung der Sekretzellen am 3. Tag der Schwangerschaft, wenn das endogene Östrogen durch 5 γ Äthinylöstradiol substitutioniert wird. Diese histochemischen Befunde sind jedoch nicht so aufschlussreich wie das Autoradiogramm, da durch sie eine Syntheseleistung nicht erfasst wird.

b) Die Tubensekretion bei ovariectomierten und mit einem
Östrogen-Gestagen-Gemisch behandelten Tieren

Um die Wirkung eines Gestagens bei Anwesenheit eines Östrogens zu untersuchen, wurden Kaninchen kurz nach dem Ovulationstermin ovariectomiert, nachdem sie zwei Tage vor der Kopulation täglich mit 50 γ Norgestrel und 5 γ Äthinylöstradiol vorbehandelt wurden. Die Untersuchung der Tuben erfolgte am 1. und 3. Tag nach der Ovariectomie, nachdem an jedem Tag eine weitere Injektion von 50 γ Norgestrel und 5 γ Äthinylöstradiol verabreicht wurde.

Vergleicht man die Sekretionskurven am 1. Tag nach der Ovariectomie nach Behandlung mit Östrogen und einem Kombinationspräparat Östrogen-Gestagen untereinander, so ergibt sich der deutlich sekretionshemmende Effekt des Gestagens trotz Anwesenheit eines Östrogens (Kurve 6).

Der Unterschied zwischen den einander entsprechenden Segmenten ist für die Segmente 1, 4 und 5 signifikant (Tabelle XII).

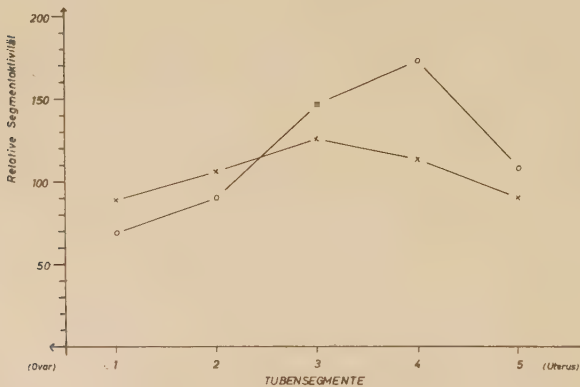


Kurve 6. Vergleich der relativen Segmentaktivität am 1. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiol (o) und nach Äthinylöstradiol-Norgestrel-Gabe (x) (Mittelwerte der Kurven 1 und 3)

Segment	1	2	3	4	5
2α	0,05	n.s.	n.s.	0,05	0,01

Tabelle XII. Irrtumswahrscheinlichkeit (2α), mit der sich die relative Segmentaktivität einander entsprechender Segmente der Kurve 6 unterscheidet (n.s. = nicht signifikant)

Am 3. Tag nähern sich durch die Wirkung des Östrogen-Gestagen-Gemisches die sekretorischen Aktivitäten in allen Abschnitten weitgehend der mittleren Tubenaktivität an, während die Sekretionskurve nach alleiniger Östrogengabe zu diesem Zeitpunkt keine Abflachung erkennen lässt. Vergleicht man die einander entsprechenden Segmentaktivitäten, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied in allen Segmenten (Kurve 7, Tabelle XIII).

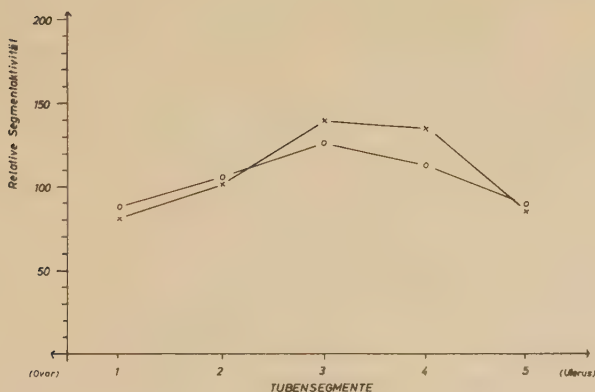


Kurve 7. Vergleich der relativen Segmentaktivität am 3. Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiol (o) und Äthinylöstradiol-Norgestrel-Gabe (x) (Mittelwerte der Kurven 2 und 4)

Segment	1	2	3	4	5
2 α	0,01	0,01	0,05	0,01	0,01

Tabelle XIII. Irrtumswahrscheinlichkeit (2α), mit der sich die relative Segmentaktivität einander entsprechender Segmente der Kurve 7 unterscheidet (n.s. = nicht signifikant)

Der Vergleich der Sekretionskurven des 1. und 3. Tages nach Ovariectomie und Östrogen-Gestagen-Gabe ergibt, daß die Sekretionskurve am 3. Tag noch flacher verläuft, d. h. daß die Sekretionsaktivitäten sich am dritten Tag noch weitgehender einander angeglichen haben. Nur die Segmente 4 unterscheiden sich noch signifikant (Kurve 8, Tabelle XIV).



Kurve 8. Vergleich der relativen Segmentaktivität am 1. (x) und am 3. (o) Tag nach Ovariectomie und Äthinylöstradiol-Norgestrel-Gabe (Mittelwerte der Kurven 3 und 4)

Segment	1	2	3	4	5
2α	n.s.	n.s.	n.s.	0,01	n.s.

Tabelle XIV. Irrtumswahrscheinlichkeit (2α), mit der sich die relative Segmentaktivität einander entsprechender Segmente der Kurve 8 unterscheidet (n.s. = nicht signifikant)

Die Ursache für die Abflachung der Sekretionskurven in allen Segmenten bei den mit der Östrogen-Gestagen-Kombination behandelten Tieren ergibt sich aus den Autoradiogrammen. Sowohl in den Tubensegmenten der nach einem Tag untersuchten Kaninchen als auch in den Abschnitten der Tiere, die drei Tage nach der Ovariectomie untersucht wurden, ist der Schwärzungsgrad im Epithel geringer als es die Befunde bei den nur mit Östrogen behandelten Tieren zeigen. Daraus ist zu schließen, daß die sekretorische Aktivität des Tubenepithels abgenommen hat. Ein Nachlassen der Sekretion hatten BISHOP (1956, 1957), MASTROIANNI, BEER, SHAH und CLEWE (1961) und KOESTER (1966) sowohl anhand der Sekretmenge als auch anhand der relativen Sekretionsaktivität für die nur mit Progesteron behandelten Tiere gezeigt.

50 μ Norgestrel pro Tier und Tag reichen in diesen Untersuchungen aus, um die Wirkung des Östrogens zu unterdrücken, das bei alleiniger Gabe in gleicher Dosis von 5 μ Äthinylöstradiol pro Tier und Tag den bei normaler Schwangerschaft auftretenden Sekretionsabfall am Ende der Eipassage verhinderte. Das zugeführte Gestagen überdeckt diese Östrogenwirkung völlig, so daß die relativen Aktivitäten aller Segmente sich der mittleren Tubenaktivität angleichen. Durch die Vielzahl der Sekretzellen im Isthmus macht sich ein Nachlassen der Sekretionsleistung dort besonders bemerkbar.

Die histochemischen Färbungen zeigen, daß der Abfall der sekretorischen Leistung nicht durch eine Änderung der Anzahl und Verteilung der Sekretzellen begründet ist. Dieser histologische Befund stimmt mit den Ergebnissen von FREDRICSSON (1959) überein.

GREENWALD (1958) war durch seine Untersuchungen zu dem Ergebnis gekommen, daß Progesteron zur Freisetzung der Muzingranula aus den Sekretzellen nötig sei. Nach Progesterongaben konnte er eine Abnahme der Sekretzellhöhe beobachten. Durch Radioaktivitätsmessungen und die Autoradiogramme der vorliegenden Untersuchungen erweist sich aber, daß nicht die Freisetzung der Muzingranula die Zellhöhe herabsetzt, sondern die gehemmte Syntheseleistung der Sekretzelle unter dem Gestageneinfluss. Diesen Befund hatte schon SNYDER (1924) morphologisch beschrieben, aber erst KOESTER (1966) erkannte seine funktionelle Bedeutung für den Eitransport.

2. Die Bedeutung des Tubensekretes für die Eipassage

Der Eitransport ist von verschiedenen physiologischen Faktoren abhängig, deren hormonelle Steuerung durch frühere Untersuchungen bewiesen wurde. Während ältere Autoren nur die Zilientätigkeit und die Tubenmotilität für das eigentliche Transportmittel ansahen, ist seit den Untersuchungen von BLACK und ASDELL (1958) der Tubensekretion eine größere Bedeutung für die Eipassage zugerechnet worden. Durch Untersuchungen von KOESTER (1966) über die Sekretionsleistungen der verschiedenen Tubenabschnitte ließen sich viele von früheren Autoren beschriebene Phänomene der Eiwanderung erklären.

Progesteron hat auf den Eitransport einen beschleunigenden Effekt, wenn es die Östrogenwirkung überdecken kann oder wenn es allein wirksam ist (ALDEN 1942, WISLOCKI und SNYDER 1933, BLACK und ASDELL 1959, GREENWALD 1961). Dieser beschleunigende Effekt tritt unter normalen Verhältnissen bei der Schwangerschaft am dritten Tag auf. Durch das Follikelhormon wird in den ersten zwei Tagen der Gravidität die Sekretproduktion gesteigert (BISHOP 1956, MASTROIANNI und WALLACH 1961, KOESTER 1966). Da der Sekretstrom aber in Richtung auf das Ovar verläuft, wird das durch den Zilienschlag der Tubenschleimhaut uteruswärts beförderte Ei aufgrund einer feinen Balance zwischen Sekretstrom und entgegengesetztem Zilienschlag am ampullär-isthmischen Übergang festgehalten, nachdem es die Ampulle durch die Tätigkeit der hier überwiegenden Zilienzellen in Stunden oder wenigen Minuten zurückgelegt hat. Es ergibt sich dies bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Weite von Isthmus und Ampulle, die KOESTER (1966) durch Messung der Innendurchmesser der Tube bestimmte. Die Strömungsverhältnisse innerhalb der Tube entsprechen in Näherung dem Prinzip der Kontinuitätsgleichung ($\text{const.} = q_1 \cdot v_1 = q_2 \cdot v_2$), nach welcher eine Flüssigkeit in einer engen Röhre schneller fließt als in einer weiten. Der enge Isthmus mit seiner großen Sekretproduktion sorgt demnach für einen schnellen Sekretstrom, während beim Übergang in die weite Ampulle mit ihrer geringen Sekretion die Fließgeschwindigkeit des Sekrets herabgesetzt wird.

Durch die zunehmende Gestagenwirkung wird die Sekretion dann gehemmt, was sich wegen der größeren Zahl von Sekretzellen im Isthmus besonders bemerkbar machen muss. Die hemmende Wirkung kommt auch bei vorhandenem Östrogen zustande.

Sie überdeckt die Östrogenwirkung, wie sich aus den vorliegenden Untersuchungen ergibt.

Neben der Hemmung der Sekretionsleistung wird durch Progesteron gleichzeitig die Frequenz des Zilienschlages um 20 % gesteigert (BORELL, NILSSON und WESTMAN 1957). Am 3. und 4. Tag der Eipassage wird zudem durch die Öffnung des utero-tubaren Verschlusses der Sekretstrom umgekehrt (HAFEZ 1963). Dadurch wird das Ei schnell durch den Isthmus in den Uterus befördert.

KOESTER (1966) wies aufgrund seiner morphologischen Untersuchungen der Tubenschleimhaut noch darauf hin, daß die Zilientätigkeit sich nach Abflachung der Sekretzellen besser auswirken kann als bei sehr hohen, sekretorisch aktiven Sekretzellen.

Der gleiche Wirkungsmechanismus lässt sich nach den eigenen Untersuchungen offenbar durch ein Östrogen-Gestagen-Gemisch auslösen. Das als Gestagen verabreichte Norgestrel ist in der Lage, das durch Äthinylöstradiol geförderte Sekretionsvermögen völlig zu hemmen.

Die sekretionserhaltende Funktion des Östrogens konnte in den eigenen Untersuchungen durch eine Dosis pro Kilogramm Körpergewicht erreicht werden, wie sie beim Menschen in den meisten zur Ovulationshemmung benutzten Hormonpräparaten vorhanden ist. KOESTER (1966) wandte eine wesentlich höhere Östrogendosis an, um den Abfall der Sekretionsleistung am Ende der Eiwanderung zu verhindern. Die Syntheseleistung der Sekretzellen scheint also wenig dosisabhängig zu sein. Auch MASTROIANNI, BEER, SHAH und CLEWE (1961) hatten gefunden, daß die Sekretmengen bei ovariektomierten Tieren, die mit 0,5 μ oder 8 μ eines Östrogenpräparates behandelt wurden, sich nicht wesentlich unterschieden.

Der Mechanismus des utero-tubaren Verschlusses hinge-

gen ist offenbar dosisabhängiger. Hohe Dosen Östrogen verschließen das utero-tubare Ventil, während geringe Dosen einen nicht so ausgeprägten Verschluss bewirken. Dafür spricht auch das Ergebnis von HAFEZ (1963), der zeigte, daß bei nicht geschlechtsreifen Kaninchen der utero-tubare Verschluss weitgehend offen ist. Vor allem GREENWALD (1958, 1959, 1961, 1963) beschrieb, daß eine hohe Dosis eines Depot-Östrogens (250 μ g Östradiolcyclopentylpropionat) oder tägliche kleine Dosen Östrogens (10 μ g Östradiolbenzoat) die Eier länger als normal in der Tube halten, eine einmalige geringe Dosis des Depot-Östrogens aber einen beschleunigten Eitransport bewirkt.

Progesteron greift in diesen Mechanismus regulierend ein, indem es die Sekretproduktion eindämmt und auch bei der Öffnung des utero-tubaren Verschlusses beteiligt ist. Dieser Verschluss ist nur bei einem bestimmten Östrogen-Progesteron-Verhältnis geöffnet (HAFEZ 1963).

Welchen Einfluss das in den vorliegenden Versuchen benutzte Östrogen-Gestagen-Gemisch neben der Wirkung auf die Sekretionsleistung auf den utero-tubaren Verschluss hat, müsste durch weitere Untersuchungen geklärt werden.

Welche Folgerungen ergeben sich aus den eigenen Untersuchungen für den Eitransport ?

Die festgestellte Änderung der sekretorischen Aktivität würde den Eitransport in Abhängigkeit von der Funktion des utero-tubaren Verschlusses unterschiedlich beeinflussen können. Bei vorzeitiger Öffnung desselben würden die Eier verfrüht in den Uterus gelangen und sich dort nicht entwickeln können. Bei fortdauerndem Verschluss würden durch die Verminderung der Sekretionsleistung durch das Östrogen-Gestagen-Gemisch

die Eier nicht am ampullär-isthmischen Übergang verweilen, jedoch nicht vorzeitig nicht vorzeitig in den Uterus gelangen. Dieser Eipassagetyp entspräche den Befunden von ALLEN und CORNER (1929), WISLOCKI und SNYDER (1933), WU und ALLEN (1959), BLACK und ASDELL (1959) und GREENWALD (1961).

Die verwendete Hormonkombination Äthinylöstradiol-Norgestrel entspricht in seiner qualitativen Zusammensetzung dem Ovulationshemmer EUGYNON^R (SCHERING). Die Möglichkeiten der durch das Präparat veränderten Eipassage lassen die Überlegung zu, ob bei Versagen der zentralen Wirkung des Ovulationshemmers durch seine periphere Wirkung auf den Eileiter eine Schwangerschaftsverhütung denkbar ist. Träte das Ei verfrüht in den Uterus ein, würde es zugrunde gehen. Bliebe aber der utero-tubare Übergang geschlossen, so bestände die Möglichkeit, daß das Ei zwar innerhalb der Tube einem anderen Transportcyclus ausgesetzt ist, sich aber normal entwickelt. KOESTER (1966) wies jedoch auf die Bedeutung des Tubensekretes für die Entwicklung der befruchteten Eizelle hin. Man darf also annehmen, daß durch die Verminderung der Sekretion die Eizelle auch in ihrer Entwicklung gestört würde.

Eine periphere Wirkung von Ovulationshemmern haben KINCL, FOLCH PI und ORIOL (1966) durch implantierte Steroide bei Hamstern gezeigt, die zur vollständigen Infertilität trotz vorhandener Corpora lutea und damit ungestörter hypothalamischer Funktionen führten. Auch SAS, RESCH, KOVÁCS und SZONTÁGH (1967) fanden beim Kaninchen nach Behandlung mit ovulationshemmenden Steroiden gerade in der Zeit von der 28. bis 72. Stunde nach der Kopulation eine hemmende Wirkung auf die Gestationsprozesse. Diesen Effekt nannten sie die "postovulatorische Hemmwirkung". Durch die in der eigenen Untersuchung erhobenen Befunde ergibt sich die Möglichkeit einer Erklärung dieser Beobachtungen.

VI. Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Ergebnisse früherer Autoren zur Frage der Eileitersekretion und ihrer hormonellen Steuerung ergaben die Fragestellung, welchen Einfluss ein Östrogen-Gestagen-Gemisch auf die Sekretionsleistung der verschiedenen Tubenabschnitte und damit auf die Einwanderung hat.

Um die Wirkung des Gestagens erkennen zu können, wurde zunächst der Einfluss des Östrogens auf die Sekretionsleistung untersucht. Das Tubensekret wurde mit Hilfe des Schwefelisotops ³⁵S radioaktiv markiert, und zur Bestimmung der Sekretionsleistung der Tube wurde die Radioaktivität gemessen. Um die Aktivitäten der verschiedenen Tubenanteile erfassen zu können, wurden die Tuben in fünf gleiche Teile geteilt und die Radioaktivitäten der Tubenabschnitte verglichen. Radioaktivitätsmessungen, Autoradiogramme und histochemische Untersuchungen gaben Aufschluss über die sekretorische Leistung und den Ort der Bildung des Tubensekretes.

Äthinylöstradiol verhinderte den Abfall der sekretorischen Leistung der isthmischen Tubenanteile, der für den 3. Tag der normalen Schwangerschaft durch KOESTER (1966) beschrieben wurde. Ähnliche Befunde hatte KOESTER (1966) mit sehr viel höheren Dosen von 17 - β - Östradiol aufgezeigt. Durch die Verhinderung des Abfalls der Sekretionsaktivität bleibt auch am 3. Untersuchungstag der typische Verlauf der Sekretionskurve mit dem Gipfel über den isthmischen Anteilen der Kurve und der niedrigeren ampullären Aktivität erhalten.

Durch die Kombination einer gleichen Dosis Äthinyl-östradiol mit dem Gestagen Norgestrel (DL - 13 - Äthyl - 17 α - äthinyl - 17 - β - hydroxy - 4 - gonon-3 - on) wurde die sekretionserhaltende Funktion des Östrogens unterdrückt. Durch Nachlassen der Sekretion glichen sich die isthmischen Aktivitäten den ampullären an.

Durch Autoradiogramme und histochemische Untersuchungen wurden diese Befunde unterstützt. Die sekretionserhaltende Funktion des Östrogens wurde durch die gleichbleibende Syntheseleistung der Sekretzellen erreicht. Die hemmende Wirkung von Norgestrel auf die Syntheseleistung der Sekretzellen ließ eine Störung in der Eipassage vermuten. Bei der normalen Schwangerschaft wird durch die einsetzende Wirkung des Progesterons die Balance zwischen ovarwärts gerichtetem Sekretstrom und uteruswärts gerichtetem Zilienschlag verändert. Der durch die Enge des Isthmus bedingte schnell fließende Sekretstrom wird durch eine Abnahme der Sekretionsleistung unter dem Einfluss des Gestagens vermindert. Gleichzeitig wird durch das Gestagen die Zilientätigkeit verstärkt und bei einem noch nicht bestimmten Östrogen-Gestagen-Verhältnis der utero-tubare Verschluss geöffnet, so daß das Ei, das bis zu diesem Zeitpunkt an der ampullär-isthmischen Übergangsstelle festgehalten wird, schnell durch den Isthmus in den Uterus transportiert wird. Durch die verwendete Hormonkombination wird die Balance zwischen Sekretstrom und Zilientätigkeit während der gesamten Zeit der Eipassage gestört. Eine daraus resultierende Änderung im Eitransport ist anzunehmen. Da die verwendete Hormonkombination beim Menschen zur Ovulationshemmung benutzt wird, ergibt sich aus den eigenen Untersuchungen ein Hinweis auf einen möglichen peripheren Wirkungsmechanismus dieses Ovulationshemmers.

VII. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ALDEN, R. H.
The oviduct and egg transport in the albino rat.
Anat. Res. 84 (1942), 137
2. ALLEN, W. M.
Physiology of the corpus luteum. VIII. Inter-relationship of oestrin and corpus luteum as determined by their effects in the adult rabbit.
Am. J. Physiol. 100 (1932), 650
3. ALLEN, W. M., G. W. CORNER
Physiology of the corpus luteum. III. Normal growth and implantation of embryos after early ablation of the ovaries under the influence of extracts of corpus luteum.
Am. J. Physiol. 88 (1929), 340
4. ANDERSEN, D. H.
Comparative anatomy of the tube-uterine junction.
Am. J. Anat. 42 (1928), 255
5. ASBOE-HANSEN, G., H. LEVI
³⁵S autoradiography of sulfomukopolysaccharides in the connective tissues of induced skin tumors in mice and rous's fowl sarcoma I.
Lab. Inv. 8 (1959), 251
6. BISCHOFF, T. L.
Entwicklungsgeschichte des Kanincheneies.
Braunschweig 1842
7. BISHOP, D. W.
The tubal secretion of the rabbit oviduct.
Anat. Rec. 125 (1956), 631
8. BISHOP, D. W.
Active secretion in the rabbit oviduct.
Am. J. Physiol. 187 (1956), 347
9. BLACK, D. L., S. A. ASDELL
Transport through the rabbit oviduct.
Am. J. Physiol. 192 (1958), 63
10. BLACK, D. L., S. A. ASDELL
Mechanism controlling entry of ova into rabbit uterus.
Am. J. Physiol. 197 (1959), 1275

11. BORELL, U., O. NILSSON, A. WESTMAN
Ciliary acitivity in the rabbit Fallopian tube during estrus and after copulation.
Acta obst. et gynec, scandinav. 35 (1956), 35
12. BURDICK, H. O., G. PINCUS
The effect of oestrin injection upon the developing ova of mice.
Am. J. Physiol. 111 (1935), 201
13. CHANG, M. C.
Effects of oral administration of medroxaprogesterone acetate and ethinyl estradiol on the transportation and development of rabbit eggs.
Endocrinology 79 (1966), 939
14. CHANG, M. C.
Transport of eggs from the Fallopian tube to the uterus as a function of oestrogen.
Nature 212 (1966), 1048
15. CLEWE, T. H., L. MASTROIANNI
A method for continous volumetric collection of oviduct secretions.
J. Reprod. Fertil. 1 (1960), 146
16. CORNER, G. W.
Physiology of the corpus luteum I. The effect of very early ablation of the corpus luteum upon embryos and uterus.
Am. J. Physiol. 86 (1928), 74
17. CORNER, G. W.
Cytology of the ovum, ovary and the Fallopian tube.
In: Cowdry's "Special cytology", 2nd Ed., Paul B. Hoeber Inc., New York, 3 (1932), 1598
18. CURRAN, R. C.
The histochemistry of mukopolysaccharides.
Intern. Rev. Cytol. 17 (1964), 149
19. CURRAN, R. C., J. S. KENNEDY
Utilization of sulphate ion by fibroblasts in the quarts focus.
Nature 175 (1955), 435
20. EVERETT, N. B., B. S. SIMMONS
The distribution and excretion of ^{35}S sodium sulfate in the albino rat.
Arch. Biochem. 35 (1952), 152

21. FREDRICSSON, B.
Studies on the morphology and histochemistry of
the Fallopian tube epithelium.
Acta. anat. Suppl. 37 (1959), 1
22. FRIZ, M.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der
Tubensekretion.
Zschr. Geburtsh. Gynäk. 153 (1959), 285
23. GREENWALD, G. S.
Endocrine regulation of the secretion of mucin
in the tubal epithelium of the rabbit.
Anat. Rec. 130 (1958), 477
24. GREENWALD, G. S.
The comparative effectiveness of estrogens in in-
terrupting pregnancy in the rabbit.
Fertil. Steril. 10 (1959), 155
25. GREENWALD, G. S.
Tubal transport of ova in the rabbit.
Anat. Rec. 133 (1959), 386
26. GREENWALD, G. S.
A study of the transport of ova through the rabbit
oviduct.
Fertil. Steril. 12 (1961), 80
27. GREENWALD, G. S.
In vivo recording of intraluminal pressure changes
in the rabbit oviduct.
Fertil. Steril. 14 (1963), 666
28. GREENWALD, G. S.
Interruption of early pregnancy in the rabbit by
a single injection of oestradiolcyclopentylpropio-
nate.
J. Endocrin. 26 (1963), 133
29. HAFEZ, E. S. E.
The utero-tubal junction and the luminal fluid of
the uterine tube in the rabbit.
Anat. Rec. 145 (1963), 7
30. HARBERS, E.
Autoradiographie
In: SCHWIEGK, H., F. TURBA
Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie,
Diagnostik und Therapie.
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961

31. HARPER, M. J. K.
The mechanism involved in the movement of newly ovulated eggs through the ampulla of the rabbit Fallopian tube.
J. Reprod. Fertil. 2 (1961), 522
32. HARPER, M. J. K.
The effects of constant doses of oestrogen and progesterone on the transport of artificial eggs through the reproductive tract of ovariectomized rabbits.
J. Endocrin. 30 (1964), 1
33. HARPER, M. J. K.
Transport of eggs in cumulus through the ampulla of the rabbit oviduct in relation to day of pseudopregnancy.
Endocrinology 7 (1965), 214
34. HARPER, M. J. K.
The effects of decreasing doses of oestrogen and increasing doses of progesterone on the transport of artificial eggs through the reproductive tract of ovariectomized rabbits.
J. Endocrin. 31 (1965), 217
35. HARPER, M. J. K.
Hormonal control of transport of eggs in cumulus through the ampulla of the rabbit oviduct.
Endocrinology 78 (1966), 568
36. HARPER, M. J. K., J. P. BENNET, J. C. BOURSNEILL, L. E. A. ROWSON
An autoradiographic method for the study of egg transport in the Fallopian tube.
J. Reprod. Fertil. 1 (1960), 249
37. HERMANN, G.
Die einzelnen Isotope und die Besonderheiten ihrer Bestimmung.
In: SCHWIEGK, H., F. TURBA
Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961
38. KINCL, F. A., A. FOLCH PI, A. ORIOL
Inhibition of fertility in rats and hamsters by steroidal implants.
J. Reprod. Fertil. 12 (1966), 225
39. KOESTER, H.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Eileitersekretion während der Zeit der Eipassage.
Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät Gießen 1966

40. LEGERLOTZ, C.
Modellversuche zur hormonalen Beeinflussung des Ei-
transports und der Tubensekretion.
Fortschritte der Medizin 85 (1967), 845
41. MASTROIANNI, L., F. BEER, U. SHAH, T. H. CLEME
Endocrine regulations of oviduct secretions in the
rabbit.
Endocrinology 68 (1961), 92
42. MASTROIANNI, L., R. C. WALLACH
Effect of ovulation and early gestation of the ovi-
duct secretion in the rabbit.
Am. J. Physiol. 200 (1961), 815
43. MORICARD, R., S. GOTHIE
Etudes sur la fonction de reproduction au moyen du
35S.
Méiose - Fécondation - Segmentation
III e Int. Congrès on Animal Reproduction Cambridge
Physiology, Sect. I, 1956, p. 31
44. MOWRY, R. W.
The special value of methods that color both acidic
and vicinal hydroxyl groups in the histochemical
study of mucins. With divided directions for the
colloidal iron stain, the use of Alcian blue G 8 x
and their combination with the periodic - Schiff
reaction.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 106 (1963), 402
45. NIKLAS, A., W. OEHLERT, N. ROESCH
Autoradiographische Untersuchungen der Größe des Ei-
weißstoffwechsels verschiedener Organe, Gewebe und
Zellarten.
46. NOVAK, E., H. S. EVERETT
Cyclical and other variations in the tubal epithelium.
Am. J. Obstetr. Gynec. 16 (1928), 499
47. NOYES, R. W., C. E. ADAMS, A. WALTON
The transport of ova in relation to the dosage of
oestrogen in ovariectomized rabbits.
J. Endocrin., London 18 (1959), 108
48. PARKER, G. H.
The passage of sperms and eggs through the oviduct
in terrestrial vertebrates.
Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B 219 (1931), 381

49. PELC, S. R.
Autoradiographic studies.
Nature 160 (1947), 749
50. PINCUS, G., R. E. KIRSCH
The sterility in the rabbits produced by injections
of oestrone and related compounds.
Am. J. Physiol. 115 (1936), 219
51. RESTALL, B. J.
The Fallopian tube of the sheep, II. The influence
of progesterone and oestrogen on the secretory
activities of the Fallopian tube.
Aust. J. Biol. Sci. 19 (1966), 187
52. SAS, M., B. RESCH, L. KOVACS, F. E. SZONTAGH
Die Wirkung ovulationshemmender Steroide auf die ein-
zelnen Fortpflanzungsprozesse bei Kaninchen (postovu-
latorische Hemmwirkung).
Endokrinologie 51 (1967), 170
53. SCHMEISER, K.
Allgemeiner Nachweis radioaktiver Isotope.
In: SCHWIEGK, H., F. TURBA
Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie,
Diagnostik und Therapie.
Springer-Verlag Berlin, Göttinger, Heidelberg 1961
54. SEMAKOV, V. G.
(The effect of some estrogens and of progesterone on
the Fallopian tube secretion in rabbits).
Probl. Endokr. Gormonoter 11 (1965), 108
55. SNYDER, F. F.
Changes in the Fallopian tube during the ovulation
cycle and early pregnancy.
John Hopkins Hosp. Bull. 34 (1923), 121
56. STEEDMAN, H. F.
Alcian blue 8 G x: a new stain for mucin.
Quart. J. Microsc. Sci. 91 (1950), 477
57. WAERDEN, VAN DER, B. L.
Ein neuer Test für das Problem der zwei Stichproben.
Math. Ann. 126 (1953), 93
58. WAERDEN, VAN DER, B. L., E. NIEVERGELT
Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben mittels X-
Test und Zeichentest.
Springer-Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1956

59. WHITNEY, R., H. O. BURDICK
Tube-locking of ova by oestrogenic substances.
Endocrinol. 20 (1936), 643
60. WILCOXON, F.
Biometrics, Wash. 3 (1947), 119
zit. n. Wissenschaftliche Tabellen "Documenta GEIGY"
6. Aufl., 1962
61. WISLOCKI, G. B., F. F. SNYDER
The experimental acceleration of the rate of transport
of ova through the Fallopian tube.
John Hopkins Hosp. Bull. 52 (1933), 379
62. Wissenschaftliche Tabellen
Documenta GEIGY, 6. Aufl., 1962
63. WU, D. H., W. M. ALLEN
Maintenance of pregnancy in castrated rabbits by 17-
alpha- hydroxy- progesterone and by progesterone.
Fertil. Steril 10 (1959), 439
64. ZACHARIAE, F.
Autoradiographic (³⁵S) and histochemical studies of
sulfomucopolysaccharides in the rabbit uterus, ovi-
ducts and vagina; variations under hormonal influence.
Acta endocrinol. Kbh. 29 (1958), 118

VIII. Lebenslauf

30. 8. 1942 als zweiter Sohn des Polizeihauptmanns Erich Grund und seiner Ehefrau Magda, geb. Richter, in Dortmund geboren.

1949 - 1953 Besuch der Peter-Vischer-Volksschule in Dortmund.

1953 - 1962 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftlichen Leibniz-Gymnasiums in Dortmund. Abitur.

1962 - 1964 Ableistung des Wehrdienstes bei der Bundeswehr.

1964 - 1970 Medizin-Studium an der Justus Liebig-Universität, Gießen.

April 1965 naturwissenschaftliche Vorprüfung

Oktober 1966 ärztliche Vorprüfung

Januar 1970 ärztliche Prüfung

1969 Vermählung mit Fräulein Renate Eckardt und Geburt unseres Sohnes Gerald.

März 1970 - Medizinalassistent in der Universitäts-Frauenklinik, Gießen.

Seit Juli 1970 Medizinalassistent am Bundeswehrkrankenhaus, Gießen.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. Koester,
Universitäts-Frauenklinik Gießen,
danke ich für die Überlassung des The-
mas sowie die wissenschaftliche Anlei-
tung und Unterstützung.

